



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG-VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|--|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 498/04, A61K 31/535, 31/44, 31/425, 31/54, 31/415, C07D 471/04, 513/04, 487/04, C07F 7/18, A61K 31/695 // (C07D 498/04, 265:00, 257:00) (C07D 498/04, 265:00)</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40094 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00518 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1999 (27.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 05 117.4 9. Februar 1998 (09.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96,</p> | <p>D-42115 Wuppertal (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Katembergerstrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p> | |
| <p>(54) Title: NEW OXAZOLIDINONES WITH AZOL-CONTAINING TRICYCLES (54) Bezeichnung: NEUE OXAZOLIDINONE MIT AZOLHALTIGEN TRICYCLEN (57) Abstract The present invention relates to new oxazolidinones with azol-containing tricycles, to methods for producing the same as well as to the use thereof as drugs, in particular as anti-bacterial drugs. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.</p> | | |

USSN 10/774,241 PC25654A

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | | |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

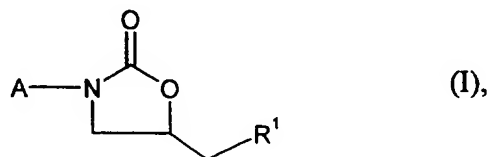
Neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen,
5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere
als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US-5 254 577, US-4 705 799, EP-311 090, EP-312 000 und
C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit
10 antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-
5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP-609 905-A1 sowie Oxazolidinone
mit 4-Azolyphenylresten aus WO 96/23 788 und WO 97/31917 bekannt.

Ferner sind in der EP-609 441 und EP-657 440 Oxazolidinonderivate mit einer
15 Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP-645 376 mit Wirkung als
Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

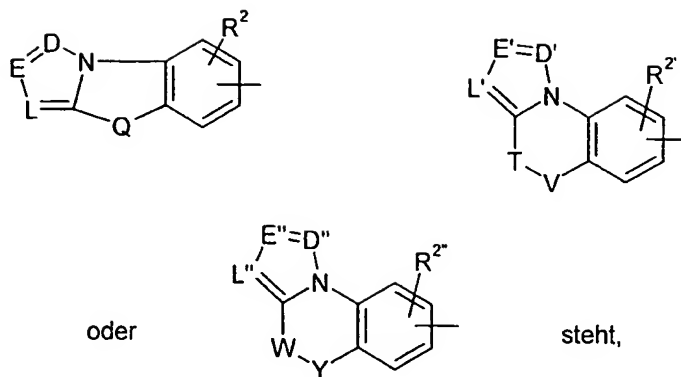
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen
der allgemeinen Formel (I)
20



in welcher

A für Reste der Formeln

25



worin

5 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

10

worin

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder
 15 einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen
 25 Rest der Formel CR^6 bedeuten,

worin

- 5 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
- geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
- 10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
- 15

- R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

- 20
- R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 25
- R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 30

oder

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

5

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ oder $-CM-NR^{14}R^{15}$ bedeuten,

15

worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

20

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

25

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

30

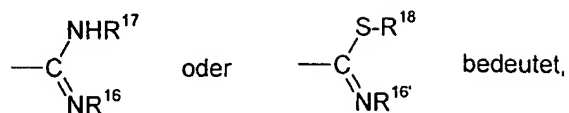
oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

und

5

R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

10

R¹⁶ und R^{16'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

15

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

20

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

25

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

5

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

10

worin

R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

20

oder

R²³ Wasserstoff bedeutet

25

und

R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,

30

worin

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

5

oder

10

R^{23} und R^{24} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH enthalten kann,

15

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , SO , $C=O$ oder $CR^{29}R^{30}$ bedeutet,

worin

20

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

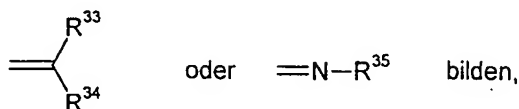
25

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

30

oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$, $=S$,



worin

5

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

10

oder

R^{33} und R^{34} gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,

15

und

R^{35} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO_2 bedeutet,

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder

25

Reste der Formeln $C=O$, $C=S$, SO , SO_2 , NR^{36} oder $CR^{37}R^{38}$ bedeutet,

worin

R^{36} die oben angegebene Bedeutung von R^{35} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5 R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

10 R^{37} Wasserstoff bedeutet

und

15 R^{38} einen Rest der Formel $-OR^{39}$ bedeutet,

worin

20 R^{39} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

25 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 oder

R^{40} Wasserstoff bedeutet

und

5 R^{41} Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alk-
oxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

10 W und Y gemeinsam für die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ stehen,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-\text{OR}^{42}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{43}$ oder $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$
steht,

15 worin

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet,

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

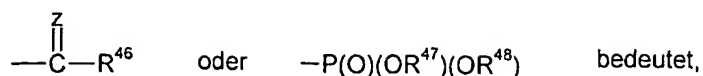
25 oder

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

30

R^{45} einen Rest der Formel



worin

5

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20

oder

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-oxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

25

oder

30

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

worin

5 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

10

R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

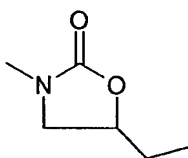
15 und deren Salze und N-Oxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die

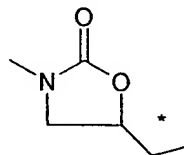
20 Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten

25 Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



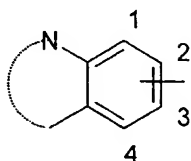
(A) (Racemat)



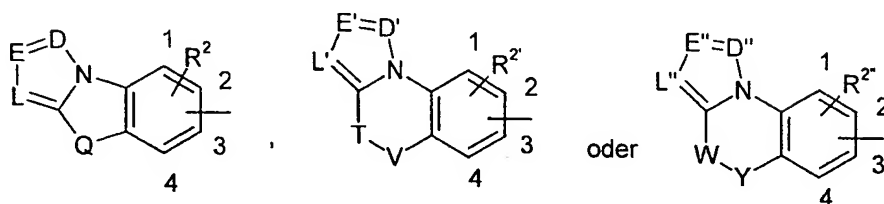
(B) (Enantiomer)

Das Enantiomer B weist bevorzugt die S-Konfiguration auf.

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidingerüst über die im folgenden Schema mit 2 bis 3 bezifferten Positionen angebunden werden:



zum Beispiel



5

Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

15

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

20

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

5

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

20

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

25

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl,

30

Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl.

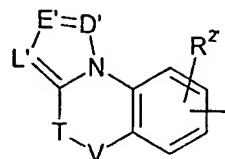
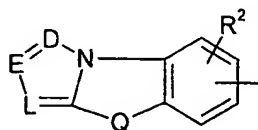
Ein 5- bis 6-gliedriger, gesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für einen Morpholinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinylring. Bevorzugt ist ein Morpholinylring.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

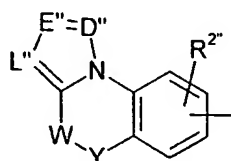
in welcher

A für Reste der Formeln

10



oder



steht,

worin

15 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

20

worin

- R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
- worin
- 10 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
- 15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
- oder
- 20 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
- worin
- 25 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 30 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

5 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ bedeuten,

15 worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

20

L , L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^{19} bedeuten,

worin

25

R^{19} Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^{20}$ substituiert ist,

30

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

5

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

10

worin

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

20

R^{23} und R^{24} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

oder

25

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morpholinylring bilden,

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , $\text{C}=\text{O}$ oder $\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$ bedeutet,

30

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

5

worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$ oder $=S$ bilden,

15

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder
Reste der Formel $C=O$, $C=S$, SO , SO_2 , NR^{36} oder $CR^{37}R^{38}$ bedeutet,

20

worin

R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

30

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

5 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor,
Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10 W und Y gemeinsam für die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ stehen,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-\text{OR}^{42}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{43}$ oder $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$
steht,

15 worin

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
oder Phenyl bedeutet,

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

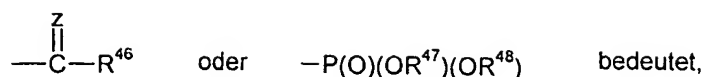
25 oder

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

30

R^{45} einen Rest der Formel



worin

5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-
15 fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-
oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder
25 Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30 R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

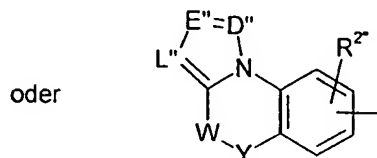
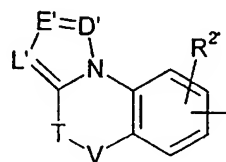
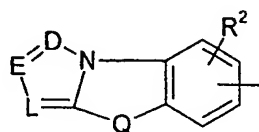
R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

A für Reste der Formeln



steht,

worin

R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

worin

10 R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

15

worin

20 R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

25 R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

30 R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet

R³ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

5

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

10

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

20

worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

25

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

30

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

5

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

10

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

15

worin

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

30

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 T einen Rest der Formel $-CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

10 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$ oder $=S$ bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,

20 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel $C=O$, $C=S$, SO , SO_2 , $-NR^{36}$ oder $-CR^{37}R^{38}$ bedeutet,

worin

25 R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

5 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10

W und Y gemeinsam für die Gruppe $-CH=CH-$ stehen,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

15

worin

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

25

oder

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

30

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

5 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

10 R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

15 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20 oder

25 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyl-oxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

30

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

worin

5 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

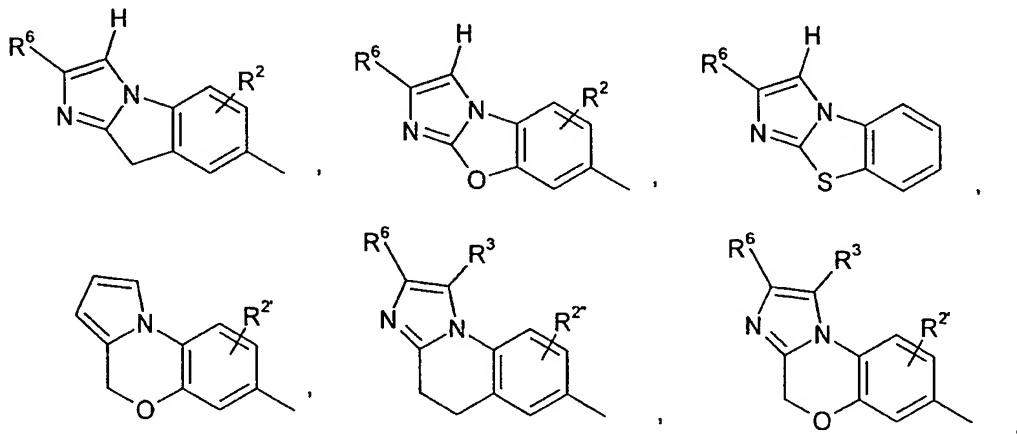
10

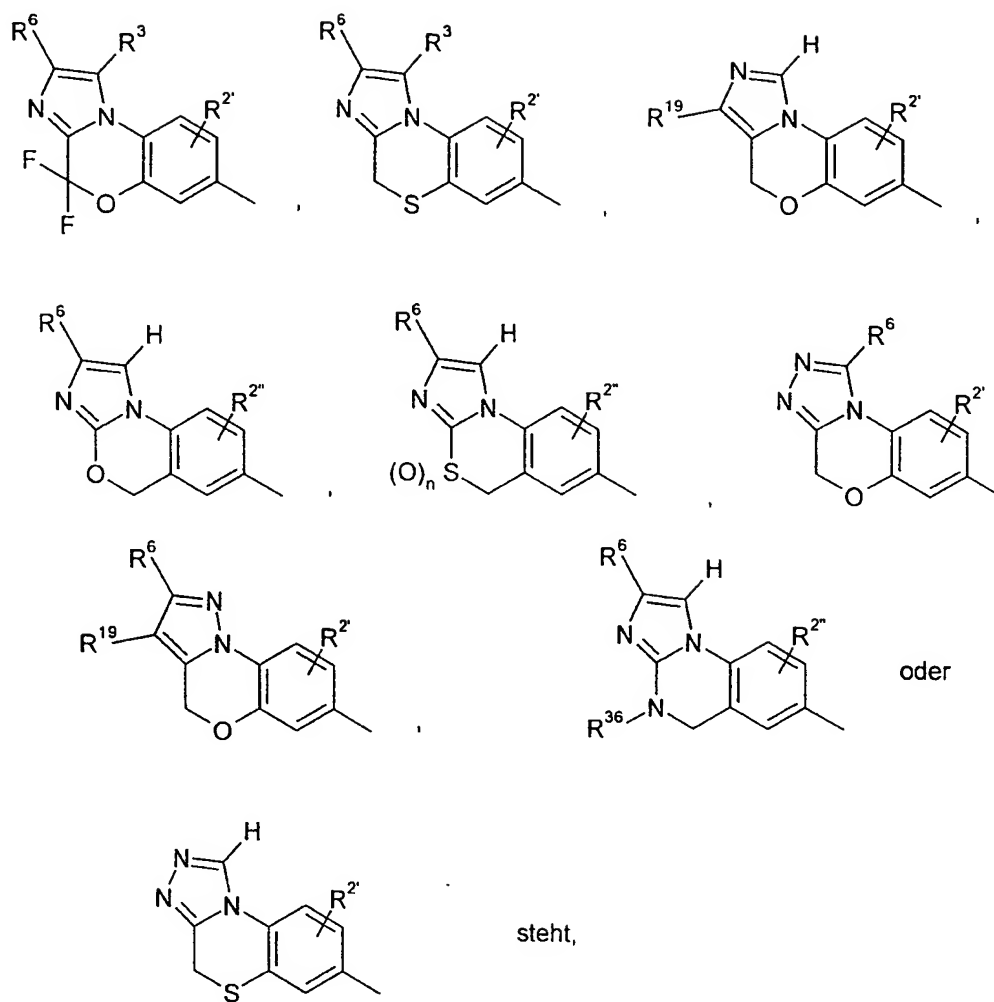
und deren Salze und N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

A für Reste der Formeln





worin

5

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

10

R^3 und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

5 R^{36} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

R^1 für einen Rest der Formel $-NH-R^{45}$ steht,

10

worin

R^{45} einen Rest der Formel



15

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

und

R^{46} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

25

worin

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und deren Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

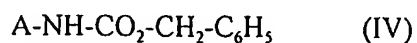
A die oben angegebene Bedeutung hat,

25

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

30



in welcher

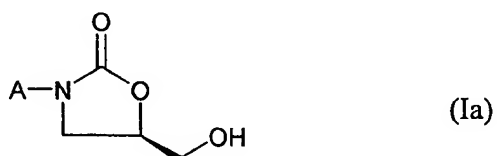
A die oben angegebene Bedeutung hat,

5

herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

10



in welcher

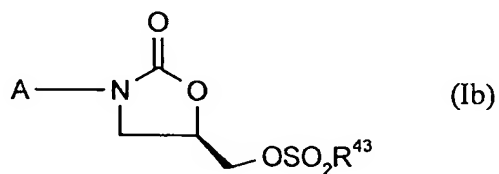
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

herstellt,

und/oder

20 [B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



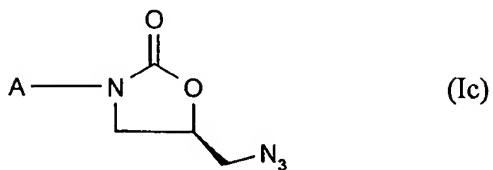
25

in welcher

A und R⁴³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



10

in welcher

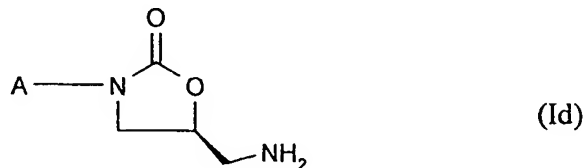
A die oben angegebene Bedeutung hat,

15

herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃P oder Ph₃P, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren oder durch katalytische

20 Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



in welcher

25

A die oben angegebene Bedeutung hat,

überführt,

5

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)



10

in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat

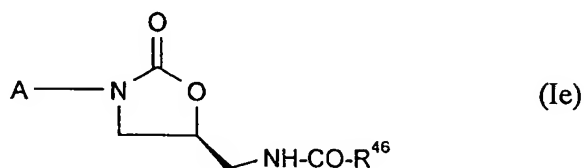
15

und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^{48}$ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

20



in welcher

25

A und R^{46} die oben angegebene Bedeutung haben,

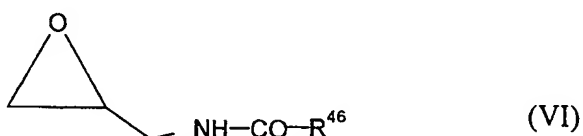
herstellt,

oder

[C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{46}$

5

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



10 in welcher

R^{46} die oben angegebene Bedeutung hat,

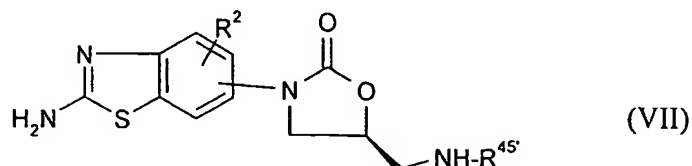
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen
 15 oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umsetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,

oder

20

[D] im Fall der Imidazobenzthiazole

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



25

in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

- 5 R^{45} die oben angegebene Bedeutung von R^{45} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R^3 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15 und

R^{51} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,

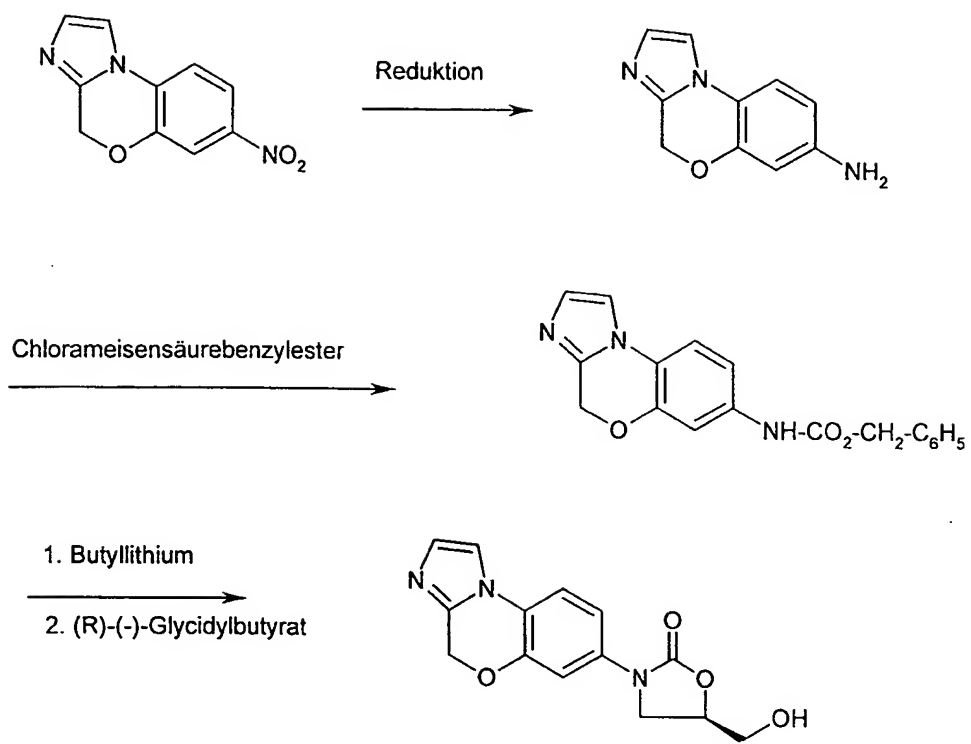
- 20

und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure anschließt

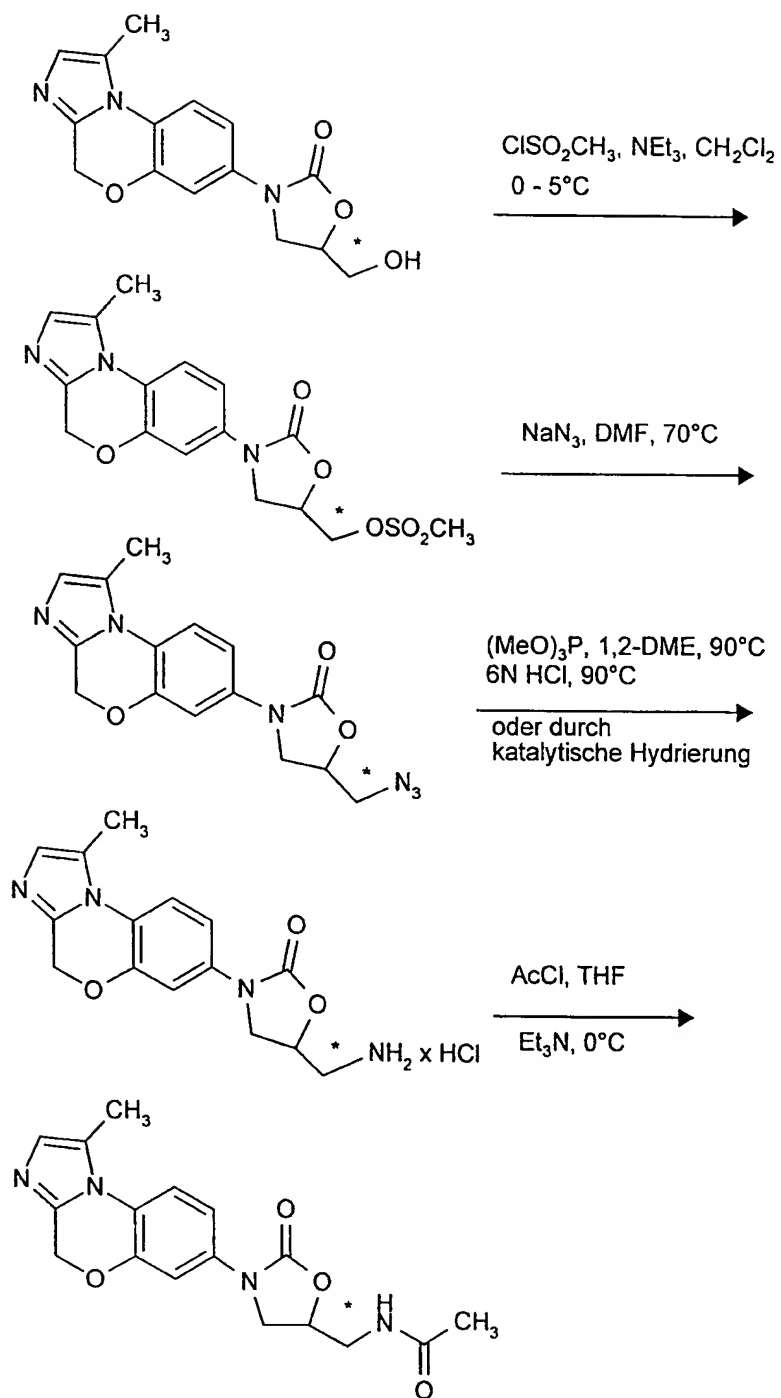
und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

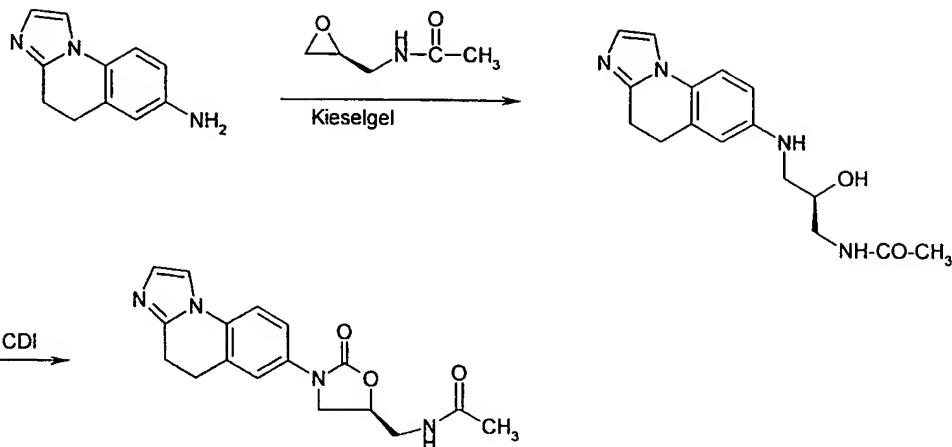
[A]



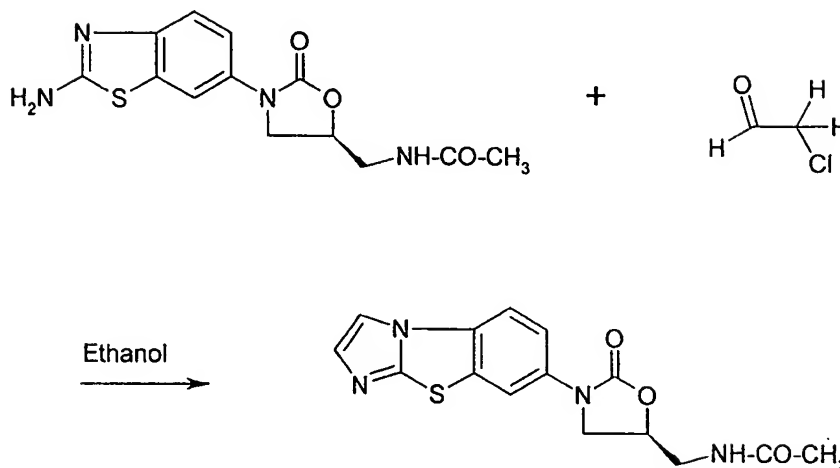
[B]



[C]



[D]



Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten
 5 organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen
 oder Ammoniumformiat oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel,
 Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in
 inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt
 werden.

10

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter
 den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie
 Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan,

Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

5

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natrium-
10 methanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

15

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im
20 allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propyl-
amid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise Lithium-bis-
25 trimethylsilylamid oder n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C,
30 vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.-Butylmethylether oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

20

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten für das Verfahren [B] die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenysilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

25

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

30

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß.

- 5 Als Hilfsmittel zur Umsetzung mit dem Epoxid eignen sich schwach saure Katalysatoren, z.B. Kieselgel oder Reaktionsführung unter Druck.

- Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäuredi-phenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von
- 10
- 15 Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Bevorzugt ist Carbonyldiimidazol (CDI).

- Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.
- 20

- Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- 25

Als Lösemittel für das Verfahren [D] eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

Das Verfahren [D] erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

5 Die Oxidationen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesiummonoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 0°C bis 40°C.

10 Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan,
15 Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

20

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

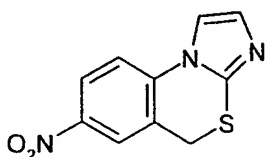
25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils bekannt oder als Species neu und können dann im Fall der 4H-Pyrrolo[1,2][1,4]-benzoxazine in Analogie zu bekannten Publikationen M. Kato, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 43, 1995, 1358-63, im Fall der substituierten oder unsubstituierten 4H-1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazinen zu den Publikationen L. Garanti, J. Het. Chem. 13, 1976, 1339-
30 41; B.P. Medaer, Tetrahedron 52, 1996, 8813-26; B.P. Medaer, Tetrahedron 35, 1994, 9767-9776 und im Fall der 4H-Pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinen W.-D.

Rudorf, J. Prakt. Chem. 329, 1987, 55-61 und 348; im Fall der 4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazine in Analogie zu H. Bartsch, J. Het. Chem. 26, 1989, 205-7 hergestellt werden.

- 5 Im Fall der 4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]-chinaline werden zunächst die entsprechenden Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-one durch Umsetzung mit Schwefelsäure und Kaliumnitrat bei -15°C in die 2-(2-Dimethoxyethylamino)-nitro-3,4-dihydro-chinoline umgesetzt, in einem zweiten Schritt in Analogie zu der Publikation T. Jen, J. Med. Chem. 16, 1973, 633-7 mit Triethyloxonium-tetrafluorborat in Dichlor-
10 methan und Aminoacetaldehyd-dimethylacetat und abschließend mit Salzsäure versetzt.

- Außerdem können die Verbindungen hergestellt werden in Analogie zu Reaktionen, die beschrieben sind in Comprehensive Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky)
15 Vol. 3, Seiten 995 - 1037 und Vol. 5, Seiten 305-345, 631-639, 660-668, 882-890. Desweiteren sei auf folgende Handbuchserien verwiesen: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger), Progress in Heterocyclic Chemistry (G.W. Gribble) und Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky).

- 20 Die Verbindung der Formel (IIa)



(IIa)

- ist neu und kann hergestellt werden,
25

indem man zunächst durch Umsetzung von 2-Amino-5-nitrobenzylalkohol und Thioharnstoff mit HBr unter Rückfluß und anschließender Alkalisch-Stellung 2-Amino-6-

nitro-4H-benz-1,3-thiazin herstellt, und abschließend durch Erhitzen mit Chloracetaldehydlösung das Imidazol aufbaut.

5 Der erste Schritt der Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 80 bis 110°C, vorzugsweise bei 100°C.

Die Umsetzung mit der Aldehydlösung erfolgt in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei 80°C.

10 Die Umsetzung mit Chloracetaldehydlösung erfolgt in Dimethylformamid oder Ethanol in einem Temperaturbereich von 30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 70°C.

Alle Reaktionsschritte werden bei Normaldruck durchgeführt.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können wie unter [A] beschrieben durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können dann beispielsweise wie oben unter [A] beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind teilweise bekannt oder als Species neu und können beispielsweise wie oben beschrieben und in Analogie zu den Vorschriften der Publikation EP 738726 hergestellt werden.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

5 Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 ml der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 ml Inokulationslösung gegeben.

10

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert (mg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

MHK-Werte (mg/ml):

| Bsp.-Nr. | <i>S. aureus</i> 133 | <i>M. smegmatis</i> DSM 43465 |
|----------|----------------------|----------------------------------|
| 1 | 4 | 1 |
| 2 | 32 | 4 |
| 3 | 1 | 1 |
| 4 | 8 | 8 |
| 5 | 0,5 | 0,5 |
| 6 | <0,5 | <0,5 |
| 7 | 0,5 | 0,5 |
| 8 | <0,5 | 0,5 |
| 9 | 1 | 1 |
| 10 | 4 | >32 |
| 11 | 8 | 4 |
| 12 | 2 | 2 |
| 13 | 8 | 16 |
| 14 | 4 | 16 |
| 15 | 4 | 16 |
| 16 | <0,5 | 2 |
| 17 | 32 | 32 |
| 18 | 0,5 | 0,5 |
| 19 | <0,5 | <0,5 |
| 20 | 8 | 8 |
| 21 | 0,5 | 0,5 |
| 23 | 4 | 8 |

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic),
 5 (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, spe-
 ziell gegen gram-positive Keime und einige spezielle gram-negative Bakterien sowie

Mycobakterien, Corynebakterien, Haemophilus Influenzae, Mycoplasmen und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime und gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

10

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

15

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

20

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

- 25 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

- 30 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

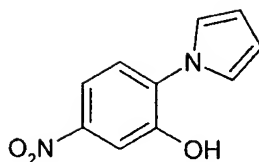
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

5 2-(Pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



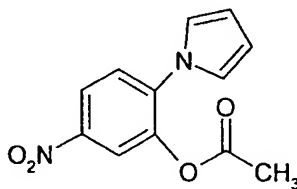
10 Analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 werden 5 g (32,4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol und 5,36 g (40,55 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 50 ml Eisessig gelöst und unter Argonatmosphäre 2 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird die Essigsäure i.V. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ausgerührt und der Rest säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Essigester = 9/1); $R_f = 0,55$.

fbf. Kristalle, Fp.: 105°C

15 Ausbeute: 2,8 g (42,3 % d.Th.)

Beispiel II

1-Acetoxy-2-(pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



20

1,3 g (6,37 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel I werden analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1,33 ml (1,3 g = 16,434 mmol) Pyridin versetzt, auf 0°C abgekühlt, tropfenweise mit 1,2 ml (1,3 g = 12,734 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht gerührt, wo-

25

bei der Temperatur auf RT ansteigt. Man dampft i.V. die Lösemittel ab, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); $R_f = 0,7$.

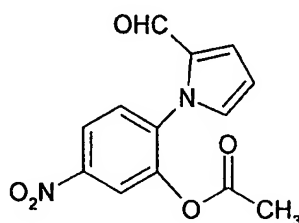
fbl. Kristalle, Fp.: 104°C

5 Ausbeute: 1 g (63,8 % d.Th.)

Beispiel III

1-Acetoxy-2-(2-formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol

10



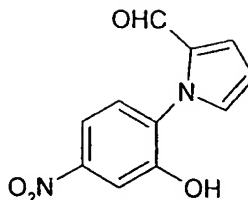
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift von M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 hergestellt.

15

In einem mit Eisbad gekühlten Kolben mit 0,18 ml (0,17 g = 2,32 mmol) DMF tropft man unter Argonatmosphäre 0,22 ml (0,36 g = 2,32 mmol) Phosphoroxychlorid. Nach 10 min Rühren im Eisbad und 15 min bei RT kühlt man erneut auf 0°C und läßt langsam 0,44 g (1,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 7 ml abs. Dichlorethan zutropfen. Man rührt anschließend 20 min bei RT und erhitzt 1 h auf 70°C. Nach Zusatz von 1,32 g (16,1 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser erhitzt man 20 min auf 60°C und extrahiert nach dem Abkühlen mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Essigester = 100/1); $R_f = 0,4$.

25

gelbes Öl; Ausbeute: 64 mg (13,1 % d. Th.).

Beispiel IV**2-(2-Formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol**

5

30 mg (0,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 0,38 ml Ethanol und 0,3 ml THF gelöst, mit 0,02 ml einer 28 %-igen Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 30 min bei RT gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig/Wasser (1:1), dampft i. V. alles zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 100/2).

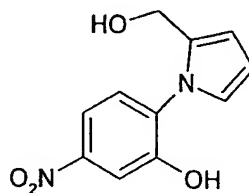
10

gelbe Kristalle, Fp: 147 °C

R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/1) = 0,1

Ausbeute 19 mg (74,8 % d. Th.)

15

Beispiel V**2-(2-Hydroxymethyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol**

20

0,7 g (3,015 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 7,5 ml Ethanol und 7,5 ml THF gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren innerhalb einer Stunde in mehreren Portionen mit 0,21 g (6,03 mmol) Natriumborant versetzt. Man läßt über

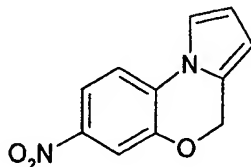
Nacht bei RT nachrühren, dampft vorsichtig i. V. auf ein kleines Volumen ein und rührt mit wenig Wasser aus. Man säuert vorsichtig mit Oxalsäure/Wasser an, und aus der zunächst klaren Lösung fallen nach und nach gelbe Kristalle aus; Fp: 114 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,1

5 Ausbeute: 0,5 g (70,8 % d. Th.)

Beispiel VI

7-Nitro-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin



10

60 mg (0,256 mmol) der Verbindung aus IV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml THF gelöst, mit 90 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphan versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 60 mg (0,36 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Man rührt 14 h, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser extrahiert man mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5). Die Titelsubstanz läuft vorne, Triphenylphosphanoxid mit einem R_f -Wert von 0,5. Der Vorlauf wird i.V. eingedampft und erneut säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan = 3/2); R_f = 0,5.

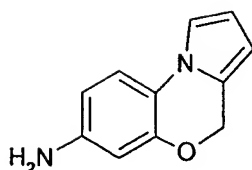
20

Man erhält gelbe Kristalle.

Ausbeute: 4 mg (7,2 % d. Th.)

25 Beispiel VII

7-Amino-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin

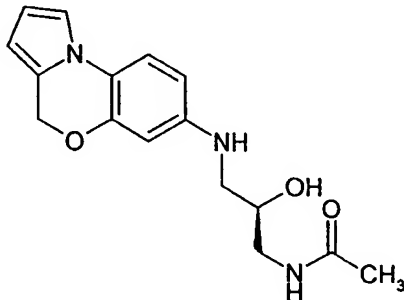


30 mg (0,116 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 15 ml THF/Methanol (1:1) gelöst, mit 30 mg Palladium-Katalysator auf Kohle (5 %-ig) versetzt und 3 h bei 2,5 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und
5 Einengen i. V. erhält man ein dunkles Öl.

Ausbeute: 20 mg (77,4 % d. Th.) roh

Beispiel VIII

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



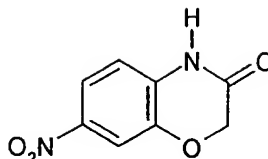
15 20 mg (0,017 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 10 mg (0,129 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 60 mg (1,07 mmol) Kiesselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Das so beschichtete Kiesselgel läßt man unter Argonatmosphäre 48 h stehen, eluiert mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); R_f =
20 0,4.

fbl. Schaum

Ausbeute: 12 mg (37,1 % d. Th.)

Beispiel IX

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von D.R. Shridhar et al., OPPI, 14(3), 1982, 195-7 aus 1 Äquivalent 2-Amino-5-nitrophenol, 1,15 Äquivalenten Chloracetylchlorid und 2,3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in einem 1:1-Gemisch von Isobutylmethylketon und Wasser bei Rückflußtemperatur (3 h). Der Ringschluß erfolgt durch Zugabe von 1 Äquivalent Triethylamin über 2 h unter Rückfluß. fbl. Kristalle, Fp.: 232°C (Zers.)

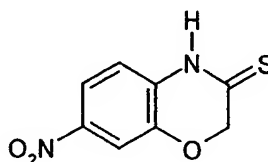
10

Ausbeute: ca. 80 % d.Th.

Beispiel X

15

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-thion



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch et al., Monatsheft für Chemie, 119, 1988, 1439-44. Dabei werden 6,15 g (31,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 6,406 g (15,84 mmol) Lawesson's Reagenz in 160 ml abs. THF gerührt. Aus dem anfangs heterogenen Gemisch entsteht nach 2 h Rühren bei RT eine klare, gelbe Lösung. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit einer Spatelspitze Lawesson's Reagenz und rührt erneut über Nacht. Man fällt das Thion, indem man die Lösung unter Rühren in einen großen Überschuß Wasser einfließen läßt. Der

20

25

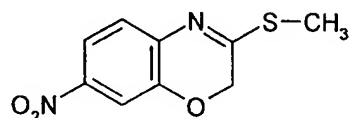
Niederschlag wird abfiltriert (Gestank) und luftgetrocknet, das Filtrat ausgiebig mit einem Überschuß an Chlorlauge behandelt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit dem Gemisch Dichlormethan/Essigester = 100/5.

- 5 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/5) = 0,65
gelbe Kristalle, Fp. 221°C (Zers.)
Ausbeute: 5,5 g (82,7 % d.Th.)

Beispiel XI

10

3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin

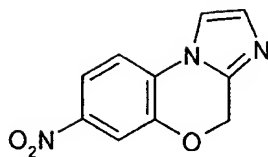


- 15 In Analogie zur Vorschrift von M. Mazharuddin et al., Tetrahedron 25, 1969, 517-525 werden 125 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 5 ml Aceton gelöst, mit 106 mg (0,75 mmol) Methyljodid und 138 mg (1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wäscht man mit wenig Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel:
20 Dichlormethan); R_f (Dichlormethan) = 0,9.
gelbe Kristalle, Fp.: 153°C
Ausbeute: 77 mg (57,8 % d.Th.)

Beispiel XII

25

7-Nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin



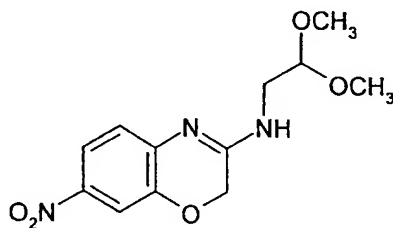
In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, werden 0,4 g (1,784 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 10 ml abs. Ethanol gelöst, mit 0,28 g (2,68 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und 8 h zum Sieden erhitzt (vollständige Umsetzung, DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Essigester = 4/1). Man dampft alles zur Trockne ein, versetzt mit 6 ml Methanol und 6 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2 h zum Sieden. Man neutralisiert mit ges. NaHCO₃-Lösung, filtriert, wäscht mit Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5), R_f = 0,5.

gelbliche Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 220 mg (56,9 % d.Th.)

15 Beispiel XIII

a) N-(7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



20

3,88 g (0,02 mmol) des Benzoxazinons aus Beispiel IX werden nach D. Achakzi, Chem. Ber. 114, 1981, 3188-94 ins Imidchlorid überführt, das in situ mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zum obigen Amidin reagiert. Das Benzoxazinon aus Beispiel IX wird in 160 ml abs. THF gelöst, unter Rühren

mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachloräthan versetzt. Man erwärmt 30 min auf 40°C, versetzt tropfenweise mit 3,32 ml (2,43 g = 0,024 mol) Triethylamin und erwärmt 1 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Eiskühlung mit 6,30 g (0,06 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal. Man rührt über Nacht bei RT nach, engt i.V. ein und trennt das Gemisch säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Toluol = 7/3 als Laufmittel; $R_f = 0,6$.
gelbe Kristalle, Fp: 147°C
Ausbeute: 3,9 g (69 % d.Th.)

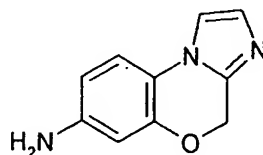
10

b) In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chem. 26, 1989, 205-7 werden 3,35 g (11,91 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XIIIa 4 h mit 40,2 ml Methanol und 40,2 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, filtriert und wäscht neutral. Der Rückstand wird aus Essigester rekristallisiert.
Man erhält die Verbindung aus Beispiel XII.
fbl. Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)
Ausbeute: 2,15 g (83,1 % d.Th.)

15

20 Beispiel XIV

7-Amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin



25

50 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 20 ml Methanol/THF = 1/1) gelöst, mit 50 mg Katalysator (Pd/C, 5%ig) versetzt und 1 atm (H_2) Wasser-

stoff hydriert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Essigester = 4/1 als Laufmittel; $R_f = 0,2$.

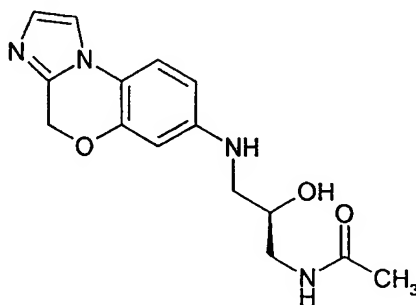
fb. Kristalle, Fp.: 187-194°C

Ausbeute: 40 mg (92,8 % d.Th.)

5

Beispiel XV

N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}propyl-acetamid



10

65 mg (0,347 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV werden analog F. Bennett, Synlett, 1993, 703-4 in 7 ml Chloroform gelöst, mit 40 mg (0,347 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt und anschließend mittels Ultraschall mit 0,6 g Kieselgel 60 suspendiert. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt 48 h stehen. Das Kieselgel wird mit Dichlormethan und Methanol eluiert, die Lösemittel vereinigt, i.V. auf ein kleines Volumen eingeeengt und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

15

fb. Schaum

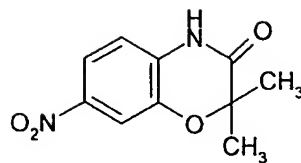
20

Ausbeute: 22 mg (20,0 % d.Th.)

Beispiel XVI

2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on

25



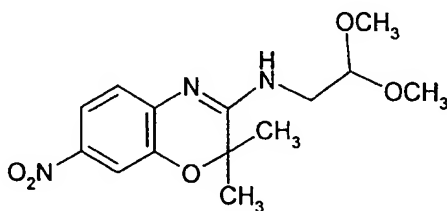
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 20 g (0,13 mol) 2-Amino-5-nitrophenol, 34,3 g (0,15 mol) 2-Brom-isobuttersäurebromid und 26,16 g (0,31 mol) Natriumhydrogencarbonat in je 70 ml Wasser und Isobutylmethylketon mit 13,13 g \cong 18 ml (0,13 mol) Triethylamin.

gelbe Kristalle, Fp: 216 °C

Ausbeute: 16,5 g (57,2 % d. Th.)

Beispiel XVII

N-(2,2-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



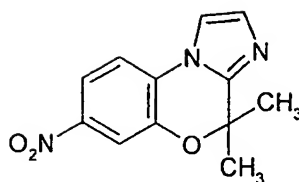
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XIII (Vorschrift a) aus 5 g (22,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI, 7,08 g (27 mmol) Triphenylphosphan, 6,30 g (27 mmol) Hexachlorethan und 2,73 g \cong 3,704 ml (27 mmol) Triethylamin und anschließender Umsetzung des entstandenen Imidchlorids mit 7,1 g (67,5 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal.

gelbe Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,8

Ausbeute: 5,56 g (79,5 % d. Th.)

Beispiel XVIII

2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin



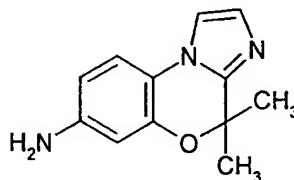
Die Synthese gelingt analog Beispiel XII aus 5,56 g (ca. 18 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII durch 4-stündiges Erhitzen zum Sieden mit 60 ml Methanol und 60 ml konzentrierter Salzsäure.

- 5 gelbe Kristalle, Fp: 155-8 °C
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,64
 Ausbeute: 4,2 g (95,3 % d. Th.)

Beispiel XIX

10

2,2-Dimethyl-7-amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin

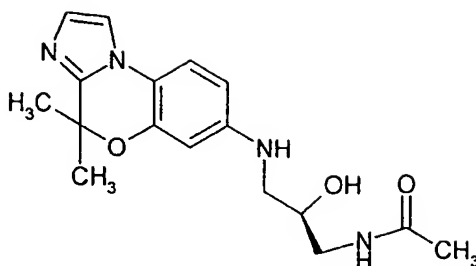


- 15 Die Reduktion erfolgt analog Beispiel XIV aus 2,6 g (12,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII und 0,85 Pd/C, 5 %-ig mit 2 bar Wasserstoffdruck in 200 ml Methanol.
 fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,6
 Ausbeute: 2,1 g (90,6 %-ig) , 83,4 % d. Th.

20

Beispiel XX

N-(R)-2-Hydroxy-3-{2,2-dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



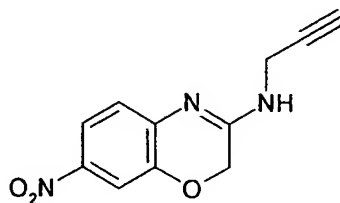
Die Umsetzung mit dem Oxiran erfolgt analog Beispiel XV aus 0,4 g (1,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX, 0,26 g (2,23 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyloxiran an 4 g Kieselgel.

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 129 mg (21,0 % d. Th.) und 215 mg (53,8 %) Edukt

Beispiel XXI

3-Propargylamino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin

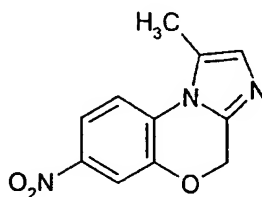


- 15 a) Analog V. Ambroggi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-37 gibt man 0,5 g (2,23 mol) 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin (Beispiel XI), 0,22 g (2,45 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 0,2 g (2,45 mmol) Natriumacetat zusammen in 5 ml abs. Ethanol und erhitzt 8 h zum Sieden. Man dampft i. V. das Lösemittel ab, rührt den Rückstand mit wenig Wasser aus und
- 20 trennt ihn säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,6.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 0,46 g (85,3 % d.Th.)

- b) 3,9 g (20,09 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Beispiel IX) werden in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,32 g (24,105 mmol) Triphenylphosphin und 5,71 g (24,105 mmol) Hexachlorethan versetzt und 30 min auf 40°C erwärmt. Dazu tropft man 3,34 ml = 2,44 g (24,105 mmol) Triethylamin und erhitzt 1 h zum Sieden. Man läßt abkühlen und tropft unter Eiskühlung 5,52 g (60,26 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 8,35 ml = 6,1 g (60,26 mmol) Triethylamin zu. Anschließend läßt man über Nacht bei RT weiterreagieren. Im DC (Essigester/Toluol = 7/3) ist ein neuer, gelber Fleck zu sehen. Man dampft alles i.V. bis zur Trockne ein, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); $R_f = 0,6$.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 2,7 g (58,1 % d.Th.)

Beispiel XXII

1-Methyl-7-nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin



20

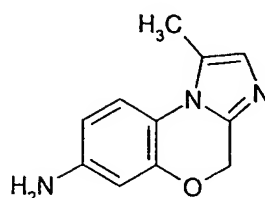
- Analog V. Ambrogi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-437 werden 0,1 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI in 2 ml Eisessig suspendiert und unter Argonatmosphäre in einem 120°C heißen Ölbad 6 h erhitzt. Anschließend destilliert man i.V. den Eisessig ab und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1), $R_f = 0,15$.
gelbe Kristalle, Fp.: 145°C
Ausbeute: 35 mg (35 % d.Th.)

25

Beispiel XXIII

1-Methyl-7-amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin

5



0,3 g (1,125 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XXII werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,2 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, versetzt und 4 h mit 2 atm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen zur Trockne wird der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,4$.

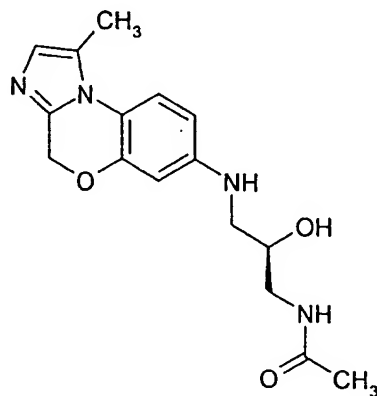
10 fbl. Kristalle, Fp.: 193°C

Ausbeute: 157°C (60,15 % d.Th.)

15

Beispiel XXIV

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(1-methyl-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



20

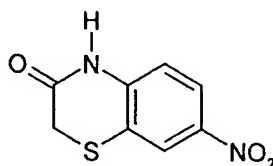
80 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII werden in 3 ml Chloroform gelöst, mit 50 mg (0,4 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt, im Ultraschallbad mit 0,8 g Kieselgel behandelt, i. V. zur Trockne eingedampft und über Nacht bei RT stehen gelassen. Man eluiert mit Dichlormethan und Methanol und trennt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.

fbl. Schaum

Ausbeute: 37 mg (29,4 % d.Th.)

10 Beispiel XXV

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-on



15

11,6 g (0,064 mmol) 6-Nitrobenzthiazol werden in 23,2 ml Ethanol und 23,2 ml Hydrazinhydrat gelöst und 2 h unter Rühren auf 80°C erwärmt. Bei Raumtemperatur gibt man 6,64 g (0,07 mol) Chloressigsäure und 6,95 g (0,174 mol) Natriumhydroxid in 70 ml Wasser zu und erhitzt 1 h zum Sieden. Anschließend stellt man im Eisbad mit konzentrierter Salzsäure sauer und rührt 30 min bei 50°C (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/3). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

gelbes Festprodukt

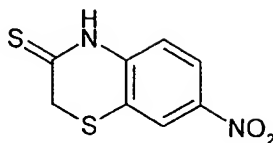
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,27

25 Ausbeute: 11,14 g (82,3 % d.Th.)

MS (EI): 210

Beispiel XXVI

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-thion

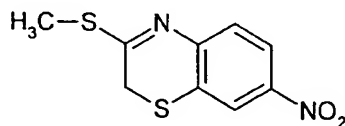


5

- 100 mg (0,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz werden in 3 ml abs. THF gelöst und 2 Tage bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3). Man versetzt noch einmal mit 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz und läßt weitere 2 Tage bei RT rühren. Obwohl noch Edukt vorhanden ist, bricht man die Reaktion ab durch Zusatz von 20 ml Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft alles i. V. zur Trockne ein.
- 15 gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0.7
Ausbeute: 198,5 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 107,6 mg)

Beispiel XXVII

- 20 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-thiazin



- 198,5 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVI werden in 5 ml Aceton gelöst, mit 131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3 als Laufmittel). Da noch Edukt vorhanden ist, versetzt man noch einmal mit
- 25

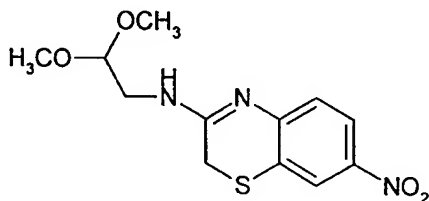
131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid und läßt weiter rühren. Nach 3 h ist das Edukt verschwunden. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockne eingedampft.

gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0,82

Ausbeute: 164,3 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 115,2 mg)

Beispiel XXVIII

N-(7-Nitro-2H-1,4-benzthiazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



164,3 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVII und 75 mg (0,714 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Anschließend versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i. V. zur Trockne ein. Man erhält ein gelbes, kristallines Rohprodukt (235,4 mg). Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 3/2).

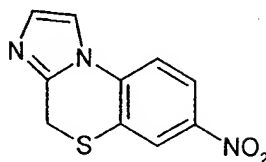
R_f (Petrolether/Essigester = 1/1) = 0,23

gelbe Kristalle

Ausbeute: 107,3 mg (75,2 % d. Th., bezogen auf die Verbindung aus Beispiel XXVI)

Beispiel XXIX

7-Nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin



5

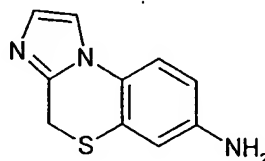
97,8 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII werden mit 1,2 ml Methanol und 1,2 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petroether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man mit verdünnter Natronlauge pH = 2 ein und extrahiert mit Dichlormethan. Man wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft i. V. zur Trockne ein. Der Rückstand (85,4 mg) wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3). gelbe Kristalle, (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,37

15 Ausbeute: 56,8 mg (74,05 % d. Th.)

Beispiel XXX

7-Amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin

20



10 mg (0,043 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel XXIX werden in 1 ml Methanol gelöst, unter Argonatmosphäre mit 27,03 mg (0,43 mmol) Ammoniumformiat und 1 mg Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (10 %-ig) versetzt

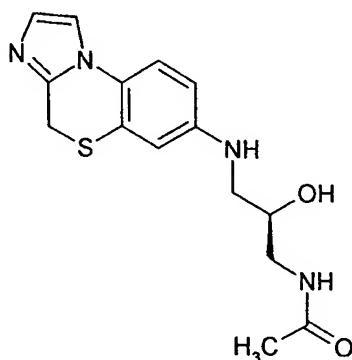
25

und zum Sieden erhitzt. Nach 8 h ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. V. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

- 5 farbloser Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,475
Ausbeute: 5,7 mg (65,4 % d. Th.)

Beispiel XXXI

- 10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{(4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



- 25,5 mg (0,125 mmol) des Amins aus Beispiel XXX und 14,44 mg (0,125 mol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 22,61 mg (0,376 mmol) Kieselgel (40 - 60 μ M) versetzt. Man dampft i. V. zur Trockne ein und läßt über Nacht bei RT stehen. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) ist noch Edukt vorhanden. Man versetzt nach dem Auflösen in 5 ml Dichlormethan mit weiteren 0,5 Äquivalenten Oxiran, engt i. V. zur Trockne hin und wiederholt die Prozedur nach weiteren 3 h erneut mit 0,5 Äquivalenten Oxiran. 2 h später wird das Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 5/1 eluiert, das Lösungsmittel i. V. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3 bis 100/8).
- 15
- 20

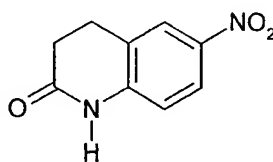
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,25

Ausbeute: 10 mg (25,0 % d. Th.)

Zusätzlich werden 14,9 mg (58,4 %) Edukt zurückgewonnen.

5 Beispiel XXXII

6-Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



10

9,45 g (0,074 mol) 3,4-Dihydro-1H-chinolin-2-on werden in 36 ml 95%iger Schwefelsäure gelöst, auf -15°C abgekühlt und nach und nach mit 7,04 g (0,08 mol) Kaliumnitrat versetzt. Man rührt bei -20°C unter ständiger DC-Kontrolle (alle 15 min) nach; Laufmittel: Chloroform/Methanol = 100/3 und Dichlormethan/Methanol = 100/3. Nach 3 h zeigt sich noch etwas Ausgangsprodukt und eine Spur des Dinitro-Produktes. Der Reaktionsansatz wird nochmals portionsweise mit 0,95 g (ca. 10 mmol) Kaliumnitrat versetzt und weiter bei -15°C gerührt. Nach 4 h rührt man alles in 500 ml Wasser ein, filtriert den ausgefallenen Niederschlag und wäscht ihn neutral. Nach dem Trocknen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1). Die geeignete Fraktion wird i.V. zur Trockne eingedampft, mit Diethylether ausgerührt, filtriert und bei 60°C getrocknet.

20

gelbe Kristalle

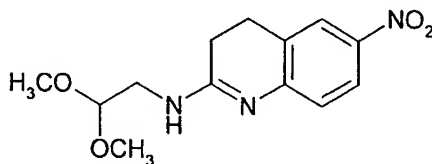
Ausbeute: 9,1 g (73,7 % d.Th.)

25

MS (DCI): 193 (M+H)

Beispiel XXXIII

N-(6-Nitro-3,4-dihydro-chinolin-2-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



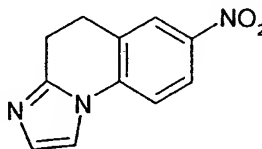
5

8,07 g (0,042 ml) der Verbindung aus Beispiel XXXII werden in 240 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 48,3 ml (0,048 mmol) einer 1 molaren Lösung von Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichlormethan versetzt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 13,25 g (0,126 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal (über CaH destilliert bei 20 mbar und 341°C) zu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Nach 3 h findet laut DC-Kontrolle keine weitere Umsetzung mehr statt (ca. 50 %). Man engt das Reaktionsgemisch i.V. auf ca. 50 ml ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Nach Waschen der organischen Phase mit Dichlormethan und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösemittel i.V. abgedampft. Es verbleibt ein gelbliches Festprodukt. Ausbeute: 10,1 g (86,1 % d.Th.).

10
15**Beispiel XXXIV**

20

7-Nitro-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin



25

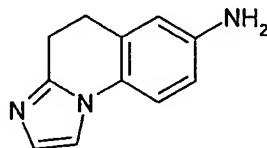
10,49 g der Verbindung aus Beispiel XXXIII werden in 126 ml Methanol gelöst, mit 126 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man durch Zugabe von 1 n Natronlauge einen pH von 2 ein und extrahiert mehrfach mit

- Dichlormethan. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und dampft i.V. das Lösemittel ab; Rückstand 8,11 g. Nach der säulenchromatographischen Trennung (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1 und Dichlormethan/Methanol = 100/2) erhält man gelbe Kristalle; $R_f = 0,08$ (Petrolether/Essigester = 1/1).
Ausbeute: 1,25 g (13,3 % d.Th.)
MS (DCI): 216 (M+H)

Beispiel XXXV

10

7-Amino-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin

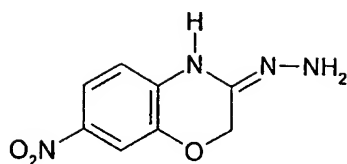


- 17 mg (0,079 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Methanol gelöst und mit 1,7 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt. Nach Zugabe von 50 m Ammoniumformiat erhitzt man zum Sieden. Laut DC-Kontrolle (Dichlormethan/Methanol = 100/5) ist die Reduktion nach 2 h beendet. Die Reinigung erfolgt dünnschichtchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1).
fbl. Festprodukt; R_f (Dichlormethan / Methanol = 10/1) = 0,175
Ausbeute: 13 mg (88,9 % d. Th.)
MS (DCI): 186 (M+H)

25

Beispiel XXXVI

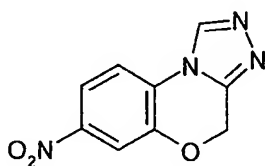
7-Nitro-3-hydrazono-3,4-dihydro-2H-benz-1,4-oxazin



- Analog D.R. Shridhar, Indian J. Chem. Sect. B, 23, 1984, 1279-83 und H. Bartsch, Monatsh. Chem. 120, 1989, 81-84 werden 0,5 g (2,36 mmol) der Verbindung aus Beispiel X und 0,15 g (3,063 mol) Hydrazinhydrat in abs. Ethanol über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols i.V. rührt man den gelborangen Rest mit Wasser aus, filtriert und wäscht mit Wasser nach. R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,2.
gelborange Kristalle, Fp.: >250°C (Zers.)
Ausbeute: 0,48 g (97 % d.Th.)

Beispiel XXXVII

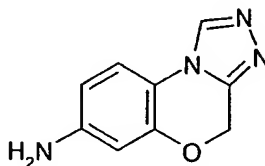
7-Nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



- Analog S. Mantegani 29, 1992, 455-459, werden 0,5 g (2,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVI mit 3,56 g (24 mmol) Orthoameisensäuretriethylester 3 h zum Sieden erhitzt (ca. 150°C). Nach dem Eindampfen i.V. rührt man den Rückstand mit wenig Ethanol aus und filtriert.
gelbe Kristalle, Fp. >230°C (Zers.)
Ausbeute: 0,43 g (82,1 % d.Th.)

Beispiel XXXVIII

7-Amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



5

0,41 g (1,88 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVII werden in 190 ml Methanol/THF (1/1) gelöst, mit 0,1 g Pd/C, 5%ig, versetzt und unter 1 bar Wasserstoffdruck 2 h hydriert. Nach Filtration des Katalysators dampft man i.V. zur Trockne ein.

10

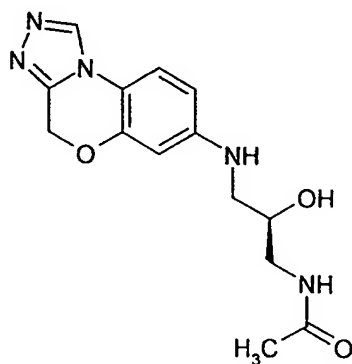
fbl. Schaum

Ausbeute: 0,34 g (96,2 % d.Th.)

Beispiel XXXIX

15

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino}propyl-acetamid



20

Man löst 0,14 g (0,74 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII in 5 ml Chloroform und verrührt im Ultraschallbad mit 2,3 g Kieselgel 60 und 0,12 g (1,04 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt 2 h

bei RT stehen. Man eluiert das Kieselgel mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,22$.

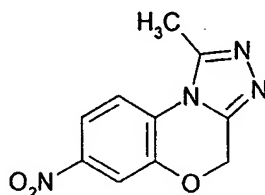
fbl. Schaum

5 Ausbeute: 75 mg (33,2 % d.Th.)

Zusätzlich werden 50 mg des Amins (35,7 %) zurückgewonnen.

Beispiel XL

10 1-Methyl-7-nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



15 Die Titelverbindung wird in Analogie zur der Vorschrift des Beispiels XXXVII aus 0,83 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVI und 6,5 g (40 mmol) Ortho-essigsäuretriethylester gewonnen. Das Gemisch wird mit 1,67 g Kieselgel 60 und 15 ml abs. Toluol versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,44

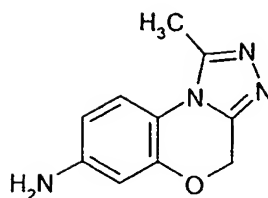
gelbes, amorphes Produkt, Fp.: >230°C (Zers.)

20 Ausbeute: 0,7 g (75,6 % d.Th.)

Beispiel XLI

1-Methyl-7-amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin

25



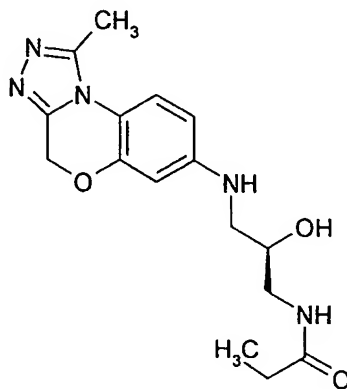
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVIII aus 0,5 g (2,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel XL und 0,3 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, in 300 ml Methanol 3 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hergestellt.

fbl. Kristalle, Fp.: 222°C (Zers.)

Ausbeute: 0,43 g (98,8 % d.Th.)

Beispiel XLII

N-(R)-2-Hydroxy-3-((1-methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino)-propyl-propionamid



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXIX aus 0,23 g (1,11 mol) der Verbindung aus Beispiel XLI, 0,17 g (1,335 mmol) (S)-Propionylaminomethyloxiran und 4 g Kieselgel 60 in 5 ml Chloroform hergestellt.

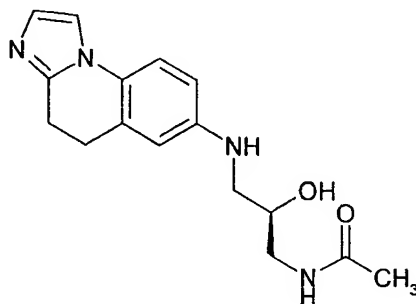
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,33

fbl. Schaum

Ausbeute: 90 mg (23,9 % d.Th.)

Beispiel XLIII

N-(R)-2-Hydroxy-3-{4,5-dihydroxy-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl-amino}-propyl-acetamid



5

0,5 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV und 310,8 mg (2,7 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 5 g Kieselgel (40 - 63 μ m) versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt das beschichtete Kieselgel zwei Tage stehen und eluiert dann mit Dichlormethan und Methanol. Nach Eindampfen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5 \rightarrow Fraktion 1 = Ausgangsamin; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1,5 \rightarrow Fraktion 2 = substit. Acetamid).

15 fbl. Festprodukt

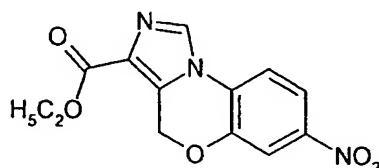
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute: 316,7 mg (39,0 % d.Th.)

+ 303,7 mg Amin (60,7 % d.Th.)

20 **Beispiel XLIV**

7-Nitro-4H-imidazo[5,1-c][1,4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester

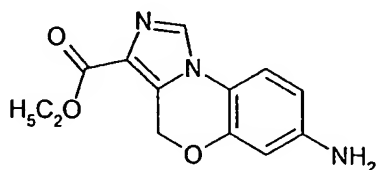


Analog H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, wird zunächst eine Mischung aus 207,9 mg (1,82 mmol) und 216,2 mg (1,82 mmol) Isocyanessigsäure-ethylester in 1,5 ml DMF hergestellt. Beim Zusammengeben der beiden Komponenten tritt eine deutliche Wärmeentwicklung auf. Man kühlt diese Lösung auf 0°C ab. Dann löst man 235 mg (1,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 1,5 ml abs. DMF (hellgelbe Lösung) und versetzt mit 138 mg (1,21 mmol) Kaliumtert.-butylat (braune Lösung). Die entstandene Lösung kühlt man auf 0°C und versetzt mit 430,6 mg (2,42 mmol) Phosphorsäurediethylesterchlorid. Diese Lösung tropft man bei 0°C langsam in die erste Lösung, wobei sich die Lösung dunkelrot verfärbt und sofort das gewünschte Endprodukt entsteht. Man rührt noch 2 h bei RT und gießt dann auf 5 ml Eisessig. Nach Verdünnen mit Wasser fällt ein heller Niederschlag aus, der sich schlecht filtrieren läßt. Aus diesem Grunde extrahiert man das gesamte heterogene Gemisch mehrfach mit Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und anschließend i.V. zur Trockne eingeeengt, wobei man möglichst auch die letzten Spuren von DMF entfernt. Man nimmt in 5 ml Aceton auf, filtriert vom Ungelösten ab und dampft erneut i. v. zur Trockne ein. Den Rückstand rührt man mit 3 ml Essigester/Petrolether aus. Der Rückstand ist das gewünschte Produkt. fbl. Kristalle, R_f (Essigester) = 0,4
Ausbeute: 125 mg (35,7 % d. Th.)

20

Beispiel XLV

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester



25

144 mg (0,5 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLIV werden in 2 ml Ethanol gelöst, mit 129,5 mg (2 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-

Katalysator (10 %-ig) versetzt und in einem 80°C heißen Bad 5 min erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1 bis 100/5).

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,57

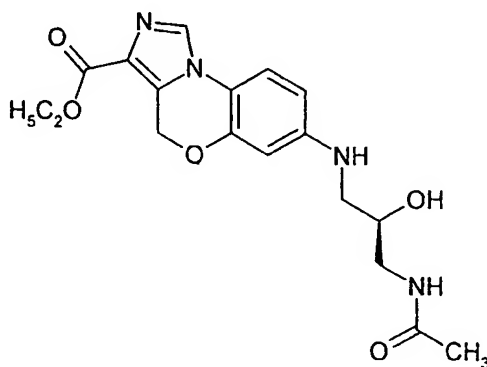
fbl. Produkt

Ausbeute: 15,5 mg (12,0 % d. Th.)

Beispiel XLVI

10

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(3-ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15

22 mg (0,08 mmol) des Amins aus Beispiel XLV werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 11,7 mg (0,1 mmol) (S)-Acetylaminomethyloxiran und 51 mg (0,85 mol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht stehen, versetzt mit Dichlormethan und weiteren 7 mg (0,06 mmol) Oxiran, dampft i. V. zur Trockne ein und läßt einen weiteren Tag stehen. Man eluiert das beschichtete Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 7/3, engt i. V. auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

20

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,435

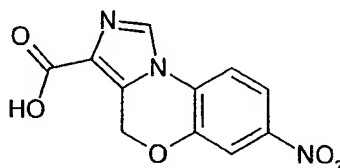
Ausbeute: 6,2 mg (19,5 % d. Th.)

Zusätzlich werden 4,9 mg (22,3 %) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel XLVII

5

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure



- 10 180 mg (0,62 mmol) des Esters aus Beispiel XLIV werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 6,3 ml (0,63 mmol) 1n Natronlauge versetzt (Braunfärbung) und 15 min bei 80°C gerührt. Man verdünnt mit 5 ml Wasser und säuert das Gemisch mit 1n Salzsäure an. Nach und nach fallen farblose Kristalle aus.

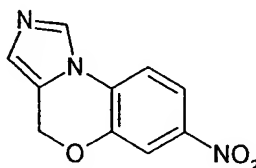
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,07

- 15 Ausbeute: 97 mg (59,9 % d. Th.)

Beispiel XLVIII

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin

20



- 54 mg (0,21 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel XLVII werden 10 min mit 2 ml Diphenylether im auf 250°C erhitzten Bad erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man
25 alles auf eine Kieselsäule, wäscht den Diphenylether mit Dichlormethan heraus und

eluiert das Produkt mit Dichlormethan/Methanol = 100/5. Nach dem Einengen erhält man farblose Kristalle.

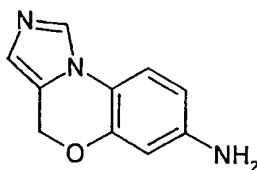
R_f (Dichlormethan/Methanol = 20/1) = 0,34

Ausbeute: 36,7 mg (80,5 % d. Th.)

5

Beispiel II

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin



10

28,5 mg (131 µmol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLVIII werden in 0,5 ml Ethanol gelöst, mit 34,1 mg (0,525 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10 %-ig) versetzt und in einem auf 80°C vorgeheizten Bad 7 min erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man das Lösungsmittel zur Trock-

15

ne ein.

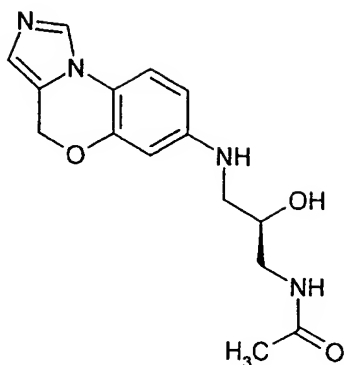
farbloses, amorphes Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,43

Ausbeute, roh: 20,1 mg (82,0 % d. Th.)

20

Beispiel L

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid

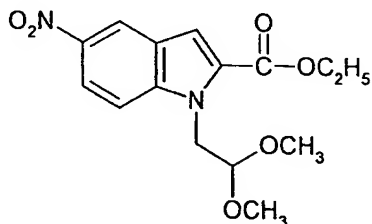


- 20 mg (0,11 mmol) des Amins aus Beispiel IL werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 14,76 mg (0,13 mmol) (S)-Acetylaminomethyloxiran und 64,2 mg (1,07 mmol) Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Nach 1 Tag Stehen löst man die Edukte wieder (kaum Produkt!) in Dichlormethan, versetzt mit 1,2 weiteren Äquivalenten Oxiran, dampft i. V. zur Trockne ein und läßt einen weiteren Tag stehen. Anschließend eluiert man mit Dichlormethan/Methanol (7/3), engt i. V. ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.
- fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,185
- Ausbeute: 12 mg (36,1 % d. Th.)

Beispiel LI

15

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester



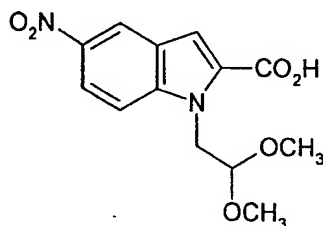
- 5 g (21,35 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester (Herst. nach A. Guy, SYNTHESIS 3, 1980, 222-3) werden in 50 ml DMSO gelöst und bei RT mit 3,6 g

- 5 (32 mmol) Kalium-tert.-butylat und 3,9 ml (5,58g = 32 mmol) Bromacetaldehyddimethylacetal versetzt. Man erhitzt über Nacht auf 120°C, gießt nach dem Abkühlen auf Eiswasser und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Man wäscht neutral, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt i. V. zur Trockne ein und kristallisiert durch
- Ausrühren mit Ethanol.
- fbl. Kristalle, R_f (tert.-Butyl-methylether/Cyclohexan = 1/1) = 0,51
- Ausbeute: 3,5 g (50,9 % d. Th.)

Beispiel LII

10

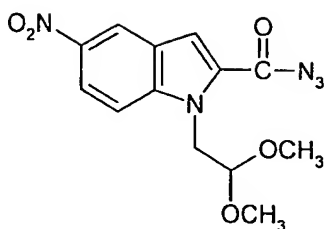
1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure



- 15 3,5 mg (10,55 mmol) des Esters aus dem Beispiel LI werden in 50 ml THF gelöst, mit 25 ml 1n Natronlauge versetzt und bei 60 °C gerührt. Nach 2 h ist die Verseifung beendet. Man dampft das Lösemittel ab und extrahiert die verbliebene, dunkelbraune Lösung 3 x mit Diethylether. Mit 6n Salzsäure stellt man die wäßrige Lösung schwach sauer, wobei nach und nach die gewünschte Carbonsäure ausfällt.
- 20 hellbraune Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 7/3) = 0,54
- Ausbeute: 2,9 g (93,5 % d. Th.)

Beispiel LIII

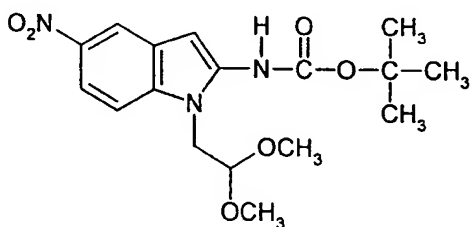
- 25 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-azid



- Eine auf -10 °C abgekühlte Suspension von 2,7 g (9,18 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel LII in 30ml abs. THF wird mit 2,6 ml (1,85 = 18,35 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min gerührt. Anschließend tropft man 4,1 ml (5,2 g = 18,35 mmol) Diphenylphosphorylazid zu und läßt das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank. Dann engt man i. V. auf etwa die Hälfte des Volumens ein, versetzt mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat engt man i. V. ein.
- 5
- 10 R_f (Dichlormethan) = 0,78
Ausbeute, roh: 2,9 g (quantitativ)

Beispiel LIV

- 15 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-tert.butyl-oxycarbonyl-amino-5-nitroindol



- 2,9 g des Rohproduktes aus Beispiel LIII werden in 100 ml Toluol aufgenommen, mit 60 ml tert.Butanol versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan oder Petrolether/Essigester = 1/1). Man engt i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Petrolether = 7/3).
- 20

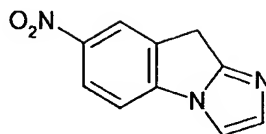
R_f (Dichlormethan) = 0,45

Ausbeute: 1,4 g (42,2 % d. Th.)

Beispiel LV

5

7-Nitro-9H-imidazo[1.2-a]indol



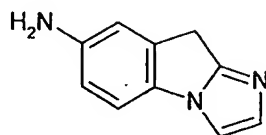
10 1,16 g (3,17 mmol) der Substanz aus Beispiel LIV werden mit 10 ml Methanol/konz. Salzsäure (1:1) versetzt und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach dem Einengen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,59

Ausbeute: 0,5 g (78,4 % d. Th.)

Beispiel LVI

20 7-Amino-9H-imidazo[1.2-a]indol



25 500 mg (2,49 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LV werden in 100 ml Ethanol gelöst, mit 626 mg (9,94 mmol) Ammoniumformiat und 370 mg (3,48 mmol) Pd/C-Katalysator (10 %-ig) versetzt und 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i.V. abgedampft und der

Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

farbloses Produkt

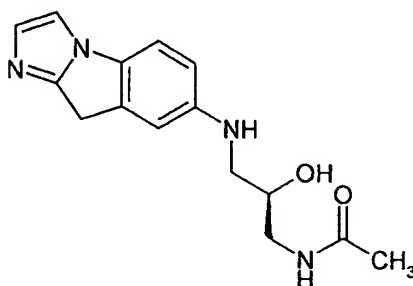
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

5 Ausbeute: 178 mg (41,8 % d. Th.)

Nebenprodukt: Hydrazin-Verbindung

Beispiel LVII

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-{(9H-imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



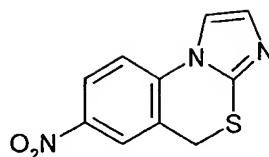
15 150 mg (0,88 mmol) des Amins aus Beispiel LVI, 121 mg (1,05 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 526 mg (8,75 mmol) Kieselgel werden in 10 ml Chloroform aufgeschlämmt und i. V. zur Trockne eingedampft. Man läßt das so beschichtete Kieselgel über Nacht stehen, eluiert mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 10/1, dampft i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1).

20 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,5

fl. Schaum

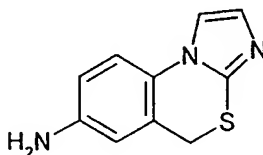
Ausbeute: 95mg (37,9 % d. Th.)

37 mg (24,7 % d. Th.) Edukt werden zurückgewonnen.

Beispiel LVIII**7-Nitro-5H-imidazo[1.2-a][3,1]-benzthiazin**

5

9 g (53 mmol) 2-Amino-5-nitro-benzylalkohol und 5,3 g (70 mmol) Thioharnstoff werden in 180 ml 48%iger HBr 18 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eingeeengt, mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und das Produkt filtriert. Waschen mit Wasser und Trocknen ergibt 9,6 g 2-Amino-6-nitro-4H-benz-1,3-thiazin. Diese werden in 10 200 ml DMF mit 9,3 ml (64,5 mmol) 45%iger wäßriger Chloracetaldehydlösung versetzt, und es wird 2 h auf 70°C erhitzt. Es werden nochmals 3 ml der Aldehydlösung zugefügt und 4 h auf 80°C erhitzt. Dann wird mit Eiswasser verdünnt, mit Bicarbonat schwach basisch gestellt und das Produkt abfiltriert. Nach Reinigung über Kieselgel (CH₂Cl₂/ MeOH = 100/2,5) erhält man 5 g der 15 Titelverbindung (40,1 % d. Th.).
fbl. Festprodukt, R_f (Dichlormethan/Methanol 10/1) = 0,34

Beispiel LIX**7-Amino-5H-imidazo[1.2-a][3.1]-benzthiazin**

125 mg (0,535 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LVIII werden in 50 ml Ethanol und 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 300 mg Palladium/Kohle-Katalysator 25 (10%-ig) versetzt und 2 h mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator über

Kieselgel ab, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

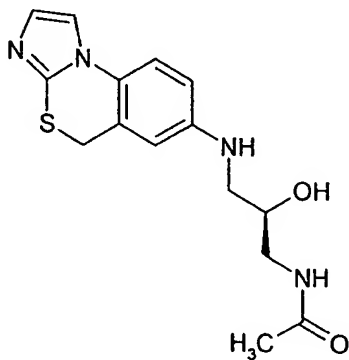
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,65

Ausbeute: 85 mg (78,3 % d. Th.)

5

Beispiel LX

N-(R)-2-Hydroxy-3-((5H-imidazo[1.2-a][3.1]-benzthiazin-7-yl)-amino)propyl-acetamid



10

85 mg (0,42 mmol) des Amins aus Beispiel LIX werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 58 mg (0,5 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 250 mg (4,2 mmol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockene eingedampft. Man läßt über Nacht bei RT stehen. Dann löst man in wenig Dichlormethan, versetzt mit 33 mg (0,29 mmol) Oxiran und dampft erneut i.V. zur Trockene ein. Nach 2 h Stehen eluiert man das Kieselgel mit 5 ml Dichlormethan/Methanol = 4/1, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

15

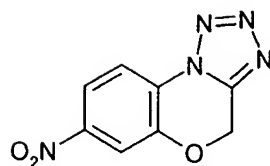
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,3

20

Ausbeute: 43 mg (32,3 % d. Th.)

Beispiel LXI

7-Nitro-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin



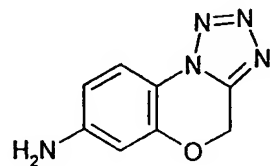
Analog B. Medaer, Tetrahedron Letters 35, 1994, 9767-70 und D. Achakzi, Chem. Ber. 144, 1981, 3188-94 wurden 3,88 g (0,02 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachlorethan versetzt und 60 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen tropft man 3,32 ml (2,43 g \cong 0,024 mol) Triethylamin zu und erhitzt eine weitere Stunde zum Sieden. Nach dem Abkühlen setzt man 1,82 g (0,028 mol) Natriumazid in DMF zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft die organischen Lösemittel ab, rührt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,8.

gelbliche Kristalle, Fp: 171°C

Ausbeute: 3 g (68,5 % d. Th)

15 Beispiel LXII

7-Amino-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin

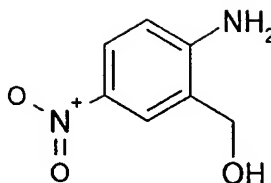


1 g (4,563 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXI werden in wenig Methanol gelöst, mit 0,3 g Pd/C (5 %-ig) versetzt und mehrere Stunden bei 2 bar Druck Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i.V. zur Trockne eingedampft.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,69

tbl. Kristalle, Fp: >250° (Zers.)

25 Ausbeute: 0,784 g (90,8 % d. Th.)

Beispiel LXIII**2-Amino-5-nitro-benzylalkohol**

5

25g (0.14 mol) 2-Amino-5-nitro-benzoesäure werden in 800 ml abs. THF gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 38,7 g (0.45 mol) \triangle 450 ml $\text{BH}_3 \times \text{THF}$ -Komplex versetzt. Während der ersten Stunde des Zutropfens (ca. 180 ml des $\text{BH}_3 \times \text{THF}$ -Komplexes) erfolgt eine heftige Gasentwicklung. Danach versetzt man mit dem Rest und läßt über Nacht bei RT rühren. Anschließend tropft man 100 ml Wasser zu (äußerst heftige Gasentwicklung während der ersten 20 Minuten!) und dann 50 ml 1 N Salzsäure. Man rührt noch 1 h bei RT nach, versetzt mit 25 ml 1 molarer Kaliumcarbonat-Lösung und dampft i.V. bei 30°C das THF ab. Hierbei fällt das gewünschte Produkt aus. Es wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

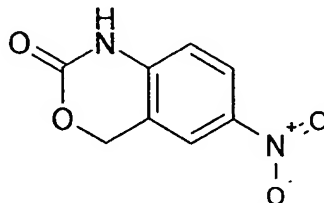
15

gelbe Kristalle

Ausbeute: 19,7 g (85.4% d. Th.)

Beispiel LXIV

20

6-Nitro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on

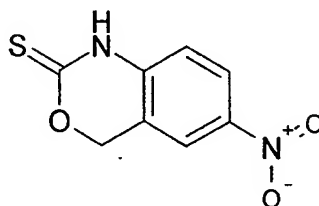
- 10 g (0.06 mol) des Benzylalkohols aus Beispiel LXIII werden in 100 ml Dioxan gelöst, mit 11 g (0.07 mol) CDI versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man erwärmt noch 1 h auf 50°C, dampft i.V. das Lösungsmittel ab, säuert mit 1 N Salzsäure schwach an, neutralisiert mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit Essigester. Der eingedampfte Extrakt wird säulenchromatographisch getrennt. (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5).

gelbe Kristalle

Ausbeute: 2,7 g (23.4% d. Th.)

10 Beispiel LXV

6-Nitro-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-thion



- 15 2,7 g (0.014 mol) der Verbindung aus Beispiel LXIV werden in 200 ml Dioxan gelöst, mit 6,4 g (0.016 mol) Lawesson's Reagenz versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen dampft man i.V. das Lösungsmittel ab, versetzt mit Methanol, rührt 10 Minuten, kühlt auf 0°C ab und filtriert.

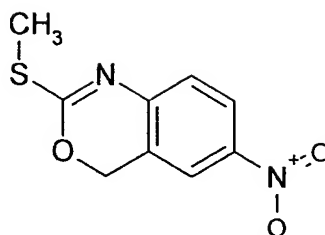
gelbe Kristalle, Fp: 206- 208°C (Zers.)

- 20 Ausbeute: 2,3 g (78.7% d. Th.)

Beispiel LXVI

2-Methylsulfanyl-6-nitro-4H-3,1-benzoxazin

25



2,3 g (10.9 mmol) des Thions aus Beispiel LXV werden in 50 ml Aceton gelöst, mit 1,82 g (13.1 mmol) Kaliumcarbonat und 0.75 ml \triangleq 1.71 g (12 mmol) Methyljodid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man dampft i.V. zur Trockne ein, rührt kurz mit

5

wenig Wasser aus und filtriert.

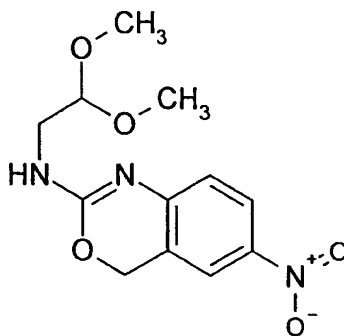
gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,1 g (85.6% d.Th.)

Beispiel LXVII

10

N-(6-Nitro-4H-3,1-benzoxazin-2-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



2,1 g (9.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVI werden in 150 ml Ethanol gelöst, mit 2,1 ml \triangleq 1,97 g (18.7 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und über Nacht auf 70-80°C erhitzt. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlormethan/Metanol = 100 / 5) ist noch Edukt vorhanden. Man versetzt noch einmal mit der gleichen Menge des Acetals und erhitzt weitere 4 h zum Sieden. Danach dampft man alles i.V. zur Trockne ein, rührt mit wenig verdünnter NaHCO₃-Lösung aus und

20

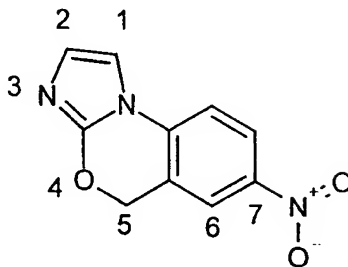
filtriert das gewünschte Produkt ab.

gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,37 g (90.0% d.Th.)

Beispiel LXVIII

5 7-Nitro-4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin



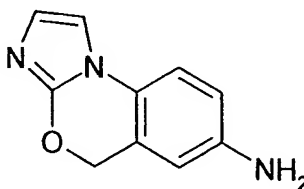
1,98 g (7.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXVII werden in 40 ml THF gelöst, vorsichtig mit 20 ml konz. Schwefelsäure so versetzt, daß die Temperatur 50°C nicht übersteigt und anschließend 15 Minuten bei RT gerührt. Zur Vervollständigung des Ringschlusses erhitzt man noch 1 h auf ca. 80°C. Man gießt das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen vorsichtig auf Eis, stellt mit 180 ml 4 N Natronlauge alkalisch und dampft i.V. das THF ab. Der gelbliche Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

15 Rf: (Dichlormethan/Methanol = 1/1) = 0.42

Ausbeute: 1,28 g (83.7% d. Th.)

Beispiel LXIX

20 7-Amino-4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin

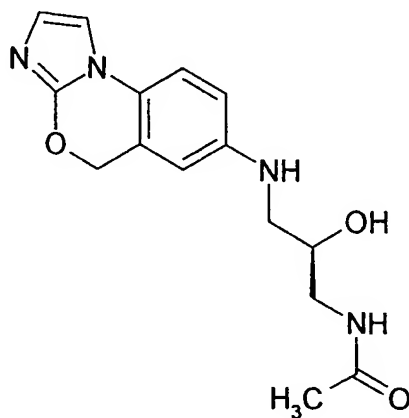


1,28 g (5.89 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel LXVIII werden in 200 ml Ethanol suspendiert, mit 400 mg Pd/C (10 %ig) versetzt und bei RT unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol und Methanol, dampft das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen ein und
5 reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 40-60 μ m, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 1)
farbloses Festprodukt
Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,88
Ausbeute: 200 mg (18.1% d. Th.)

10

Beispiel LXX

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(4H-imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15

47,9 mg (0.26 mmol) des Amins aus Beispiel LXIX werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 35,35 mg (0.31 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 154 mg (2.56 mmol) Kieselgel 60 versetzt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und läßt
20 über Nacht stehen. Man eluiert mit 15 ml Dichlormethan/ Methanol = 7 / 3, engt etwas ein und reinigt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1, Eluens: Methanol).
farbloses Festprodukt

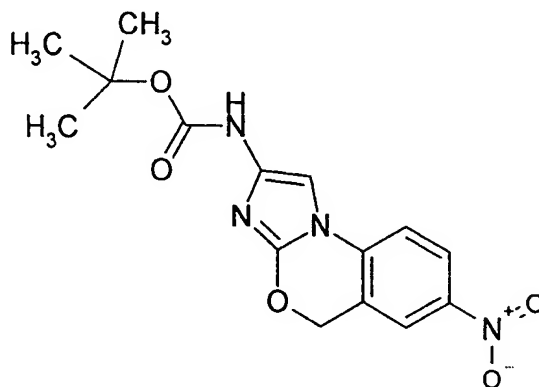
Rf: (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,26

Ausbeute: 23,2 mg (30.0% d. Th.)

Zusätzlich wurden 11,4 mg (23.8% d. Th.) Edukt zurückgewonnen.

5 **Beispiel LXXI**

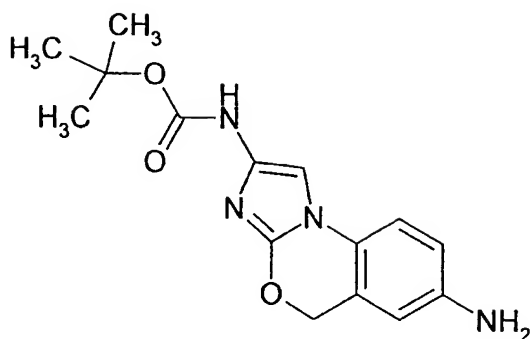
2-Tert.butyloxycarbonylamino-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 10 600 mg (3.11 mmol) 3-Amino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin werden in 10 ml abs. DMF gelöst, mit 2,2 g (9.32 mmol) Bromacetylcarbaminsäure-tert.butylester und 50 Körnchen Molsieb von 3Å versetzt und 4 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eiswasser, filtriert und trennt den rotbraunen Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2).
- 15 Ausbeute: 361 mg (35.0% d. Th.)

Beispiel LXXII

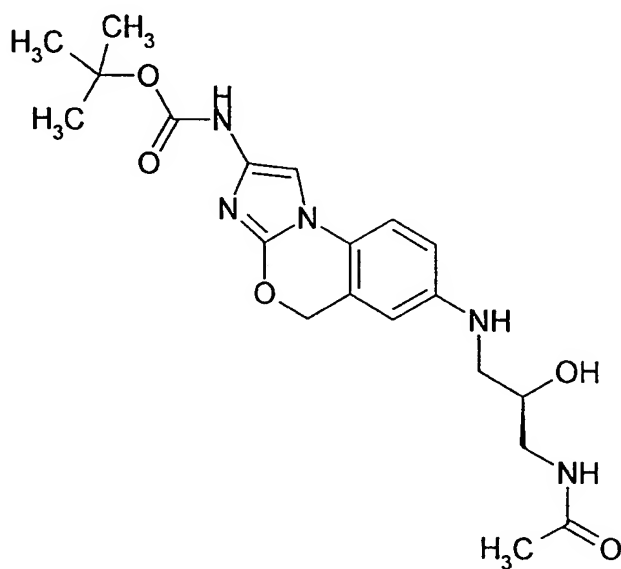
2-Tert.butyloxycarbonylamino-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 50 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXI werden in 10 ml Dichlor-
methan/Methanol (7/3) gelöst, mit 25 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und mit
5 Wasserstoff bei RT innerhalb von 3 h hydriert. Man filtriert den Katalysator über
Kieselgur ab, dampft das Filtrat i.V. ein und verreibt den Rückstand mit Diethylether.
farbloses Festprodukt
Ausbeute: 30 mg (65.9% d. Th.)

10 Beispiel LXXIII

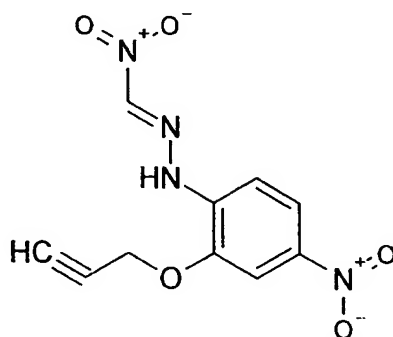
N-(R)-2-Hydroxy-3-{(2-tert.butylloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benz-
oxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



- 10 mg (30 μ mol) der Verbindung aus Beispiel LXXII werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 4,57 mg (40 μ mol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 19,9 mg (~0.33 mmol) Kieselgel versetzt. Nachdem man alles gut durchgeschüttelt hat, dampft man i.V. zur Trockne ein und läßt alles über Nacht stehen. Am nächsten Tag (laut DC, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1, ist noch Edukt vorhanden) schlämmt man in wenig Dichlormethan auf, versetzt mit weiteren 4 mg (35 μ mol) Oxiran und 10 mg (0.16 mmol) Kieselgel, dampft i.V. ein und läßt wieder über Nacht reagieren. Nach dem Ausrühren mit wenig Dichlormethan/Methanol (4/1) und Filtration dampft man das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und reinigt es auf einer Dickschichtplatte (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1; R_f = 0,45; Eluens: Methanol).
- farbloser Schaum
- Ausbeute: 4,7 mg (34.0% d. Th.)

15 Beispiel LXXIV

1-(N²-Nitromethylen-hydrazinyl)-2-propinoxy-4-nitrobenzol

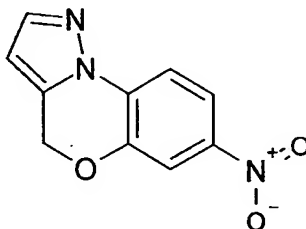


- 20 Herstellung einer 0,2 M Nitromethan-Natrium-Lösung: 100 mg NaOH (2.5 mmol) werden in 490 μ l Wasser gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 134 μ l (61 g/mol \cong 1,13 g/ml \cong 1 eq.) Nitromethan in 930 μ l Ethanol versetzt. Die erhaltene Suspension füllt man mit Eiswasser auf 12,2 ml auf, wobei eine klare Lösung entsteht.

30 mg (0.13 mmol) 2-Propinoxy-4-nitroanilinhydrochlorid werden in 300 µl 2 N Salzsäure suspendiert, auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von 9,6 mg Natriumnitrit in 39 µl Wasser versetzt. Dabei erhält man eine gelbe Suspension. Mit kalter 2 N Salzsäure stellt man pH 5 ein (bleibt gelbe Suspension) und versetzt dann mit 650 µl der oben hergestellten 0,2 M Nitromethan-Natrium-Lösung. Hierbei färbt sich die Suspension rotbraun. Man läßt noch ca. 1 h bei 0°C nachrühren und extrahiert dann mit einer Mischung aus 0,5 N Salzsäure und Essigester (1/1). Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. auf ein kleines Volumen eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Toluol/Aceton = 10 / 1; Eluens: Ethanol. Man erhält ein oranges Festprodukt. R_f (Toluol/Ethanol = 1 / 1) = 0,76
Ausbeute: 25 mg (72.1% d. Th.)

Beispiel LXXV

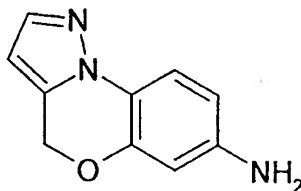
7-Nitro-4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin



0,57 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXIV werden mit 15 ml o-Xylol versetzt und über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit Petrolether, filtriert, destilliert vom Filtrat i.V. den Petrolether ab und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Dichlormethan = 2 / 1 bis 1 / 2. Man erhält ein gelbes Festprodukt. R_f (Petrolether/Dichlormethan = 1 / 1) = 0,67
Ausbeute: 48 mg (10.2% d. Th.)

Beispiel LXXVI

7-Amino-4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin



5

50 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXV werden in 5 ml Ethanol unter Argonatmosphäre vorgelegt, mit 10 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und bei RT und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rest mittels einer Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2; Eluens: Methanol.

10

Man erhält ein farbloses Festprodukt

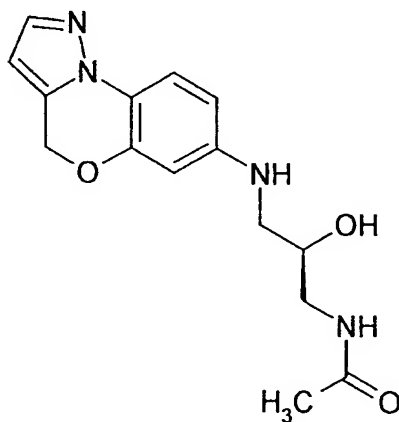
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 2) = 0,11

Ausbeute: 26 mg (60.3% d. Th.)

15

Beispiel LXXVII

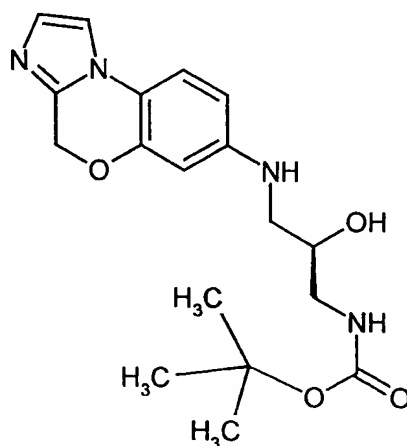
N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-acetamid



- 26 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXVI werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 19,2 mg (0.17 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 83,45 mg (1.39 mmol) Kieselgel versetzt, gut durchgeschüttelt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht reagieren. Nach Ausrühren mit 2 ml Dichlormethan gibt man weitere 0.6 eq. Oxiran zu, dampft i.V. ein und läßt 4 h stehen. Man eluiert durch Ausrühren mit 5 ml Dichlormethan/Methanol (4/1), filtriert, engt das Filtrat i.V. auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rückstand mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10 / 1; Eluens: Methanol. Man erhält einen farblosen Schaum.
- 5
- 10 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,51
Ausbeute. 20,7 mg (49.3% d. Th.) und 5,2 mg (20 %) Edukt

Beispiel LXXVIII

- 15 N-(R)-2-Hydroxy-3-((4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-carbaminsäure-tert.butylester

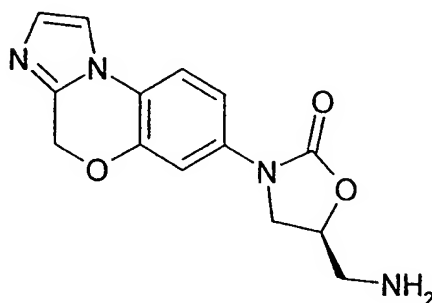


- Hergestellt analog Beispiel XV aus 1 g (5.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 1,11 g (6.41 mmol) (S)-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-oxiran.
- 20 farbloser Schaum
- R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,25
- Ausbeute: 625 mg (32.5% d. Th.)

Beispiel LXXIX

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5



100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXVIII werden in Dioxan suspendiert, mit etwas Methanol versetzt, bis man eine klare Lösung erhält und über
10 Nacht mit 2 ml einer 4 N Dioxan x HCl-Lösung gerührt. Man neutralisiert mit verdünnter NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird dünnschichtchromatographisch aufgetrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4 / 1, R_f = 0,25

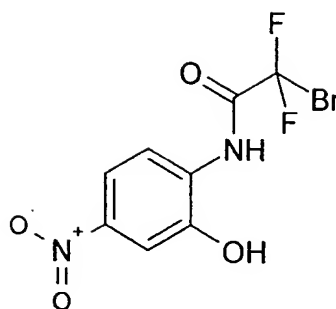
farbloses Festprodukt

15 Ausbeute: 37 mg (49.7% d. Th.)

Beispiel LXXX

2-Bromdifluoracetyl-amino-5-nitrophenol

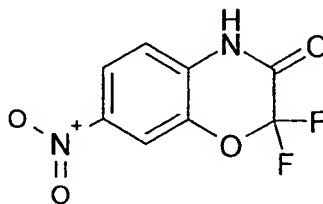
20



- 7 g (45.4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol werden in 160 ml DMF gelöst, mit 5,3 g (52.2 mmol; 7,24 ml) Triethylamin versetzt, im Eisbad auf 0°C bis 5°C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 10,1 g (52.2 mmol) Bromdifluoracetylchlorid versetzt. Nach der Zugabe des Säurechlorids läßt man noch 1 h bei RT nachrühren. Dann dampft man i.V. alles zur Trockne ein, nimmt in 250 ml Dichlormethan/Wassser (1/1) auf (ausrühren), trennt die organische Phase ab und wäscht die organische Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, i.V. auf ein kleines Volumen eingeeengt und säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 3, R_f = 0,52.
- gelbes Festprodukt
- Ausbeute: 6,4 g (45.3% d. Th.)

15 Beispiel LXXXI

2,2-Difluor-7-nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



20

20 mg (64 µmol) der Verbindung aus Beispiel LXXX werden in 0,5 ml DMF (oder DMSO!) gelöst, mit 7,22 mg (64 µmol) Kaliumtert.butylat versetzt und 6 h bei 50°C

gerührt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein, rührt 10 Minuten mit 10 ml Eiswasser aus, filtriert und trocknet den Rückstand im Hochvakuum;

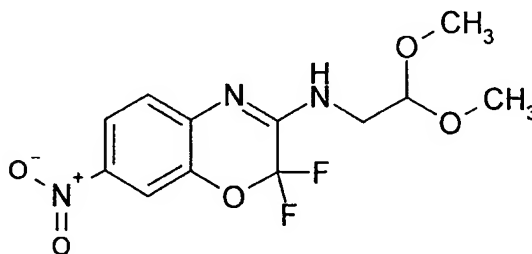
gelbes Festprodukt, R_f (Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 3) = 0,35

Ausbeute: 13,5 mg (91.2% d. Th.)

5

Beispiel LXXXII

N-(2,2-Difluor-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyddimethylacetal



10

Man löst 2 g (8.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXXI in 80 ml Dichlormethan, versetzt mit 2,74 g (10.4 mmol) Triphenylphosphin und 2,47 g (10.4 mmol) Hexachlorethan und erwärmt 30 Minuten (!) auf 40°C. Nach dem Abkühlen läßt man unter Rühren 1,45 ml (1,06 g; 10.4 mmol) Triethylamin zutropfen und erwärmt 2 h auf 40°C. Nach dem Abkühlen tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 2,84 ml (2,74g; 26.07 mmol) Aminoacetaldehyddimethylacetal zu. Nach 1 h Rühren gibt man 80 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan aus und vereinigt die organischen Phasen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i.V. auf ein kleines Volumen erfolgt eine säulenchromatographische Trennung, Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 9 / 1, R_f = 0,77;

15

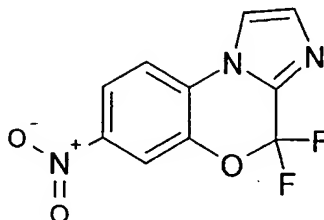
20

gelbes Festprodukt

Ausbeute: 2,1 g (76.2% d. Th.)

Beispiel LXXXIII

4,4-Difluor-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



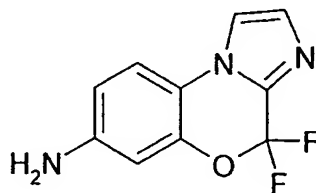
5

- 1,4 g (4.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXXXII werden unter Argonatmosphäre (Kolben vorher ausheizen!) in 20 ml abs. Dioxan gelöst, mit 2 g Molsieb (4Å) und 5,13 g (22.1 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt und auf 100°C erwärmt.
- 10 Nach spätestens 10 Minuten (Dunkelfärbung) ist der Ringschluß erfolgt. Man läßt abkühlen, neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat und versetzt mit soviel Wasser, daß man eine klare Lösung erhält. Das gewünschte Produkt gewinnt man durch mehrfaches Ausschütteln mit Essigsäureethylester und nachfolgende säulenchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester = 100 / 5, R_f = 0,42.
- 15 gelbes Festprodukt
Ausbeute: 0,77 g (68.9% d. Th.)

Beispiel LXXXIV

20

4,4-Difluor-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 80 mg (0.32 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. LXXXIII werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und 1 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Diethylether ausgerührt, filtriert und im Hochvakuum getrocknet.

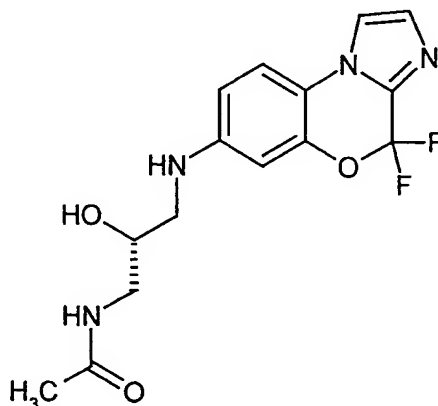
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,19

fb. Festprodukt

Ausbeute: 65 mg (92.2% d. Th.)

10 **Beispiel LXXXV**

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(4,4-difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid



15

- 110 mg (0.49 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIV, 70 mg (0.59 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran und 0,3 g Kieselgel 60 werden in 5 ml abs. Chloroform aufgeschlämmt, im Ultraschallbad behandelt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man läßt über Nacht bei RT stehen. Nach Elution mit 10 ml warmem Chloroform filtriert man, dampft das Filtrat ein und reinigt den Rest säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9 / 1, R_f = 0,54.

20

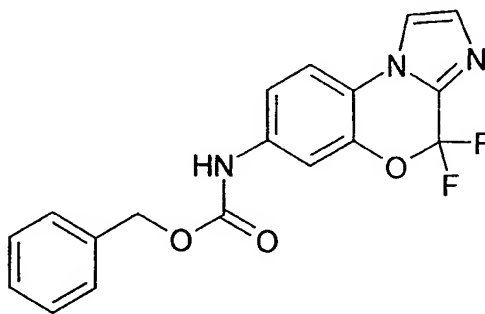
fb. Festprodukt

Ausbeute: 9 mg (5.4% d. Th.)

Zusätzlich werden 90 mg (81.8%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel LXXXVI

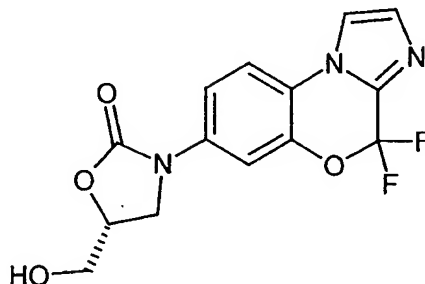
- 5 4,4-Difluor-7-benzyloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 10 0,5 g (2.24 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIV werden in 3,1 ml Dioxan gelöst, mit 4,44 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man 0,35 ml (0.42 g; 2,46 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu. Anschließend läßt man noch 30 Minuten bei RT nachrühren. Man versetzt mit 20 ml Wasser und filtriert, wäscht mit Wasser nach und trocknet den Rückstand im Hochvakuum.
- 15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,6
fbl. Kristalle
Ausbeute: 0,73 g (91.2% d. Th.)

Beispiel LXXXVII

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on

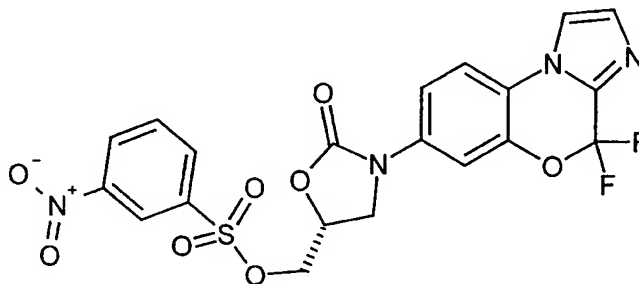


5

0,35 g (0.98 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXXVI werden unter Argonatmosphäre in 1,5 ml Dimethylacetamid gelöst, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit einer auf -20°C gekühlten Lösung aus 2,5 molarer Butyllithium-Lösung in n-Hexan (2.1 mmol) und 0,35 ml tert. Amylalkohol (3.16 mmol) versetzt. Man läßt 15 Minuten bei 0°C nachrühren und versetzt mit 0,17 ml (0,18 g; 1.22 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat. Nach Rühren über Nacht bei RT versetzt man mit einer Lösung aus 3,1 ml Wasser, 3,1 ml Methanol und 0,19 ml Essigsäure. Anschließend dampft man alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; 10
Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 7, R_f = 0,34.
15 fbl. Festprodukt
Ausbeute: 142 mg (44.8% d. Th.)

Beispiel LXXXVIII

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-(3-nitrophenylsulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 mmol) des Alkohols aus Bsp. LXXXVII werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 31,3 mg (0.31 mmol) Triethylamin versetzt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit 51,4 mg (0.23 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 12 h Rühren bei 0°C versetzt man mit 5 ml 1 N Natronlauge, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet ihn im Hochvakuum.

10

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,5

fb. Kristalle

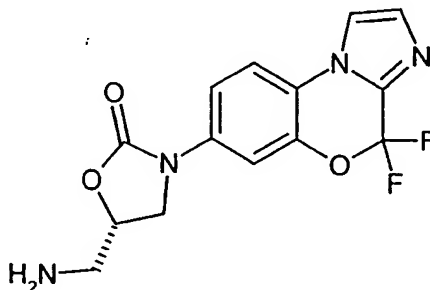
15

Ausbeute: 55,3 mg (70.3% d. Th.)

Beispiel LXXXIX

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on

20



0,27 g (0.53 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXXVIII werden in 2,6 ml Isopropanol und 4,8 ml DMF gelöst, mit 4 ml (ca. 53 mmol) einer gesättigten, wäßrigen Ammoniaklösung versetzt und über Nacht bei 40°C gerührt (Suspension). Man versetzt mit 1,3 ml Isopropanol, 2,4 ml DMF und 2 ml der obigen Ammoniaklösung und
5 läßt weitere 5 h bei 40°C nachrühren. Man engt etwas i.V. ein, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet ihn im Hochvakuum.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9 / 1) = 0,11

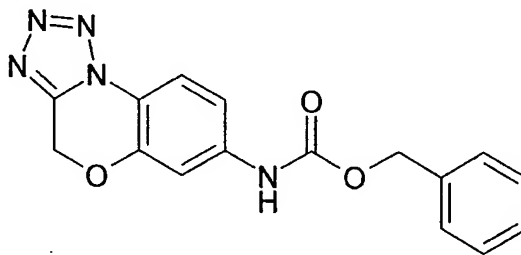
fbl. Festprodukt

Ausbeute: 130 mg (76.0% d. Th.)

10

Beispiel XC

7-Benzyloxycarbonylamino-4H-tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin



15

Hergestellt analog Bsp. LXXXVI aus 0,73 g (3.86 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXII, 7,3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 0,72 g (4.245 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 1) = 0,54

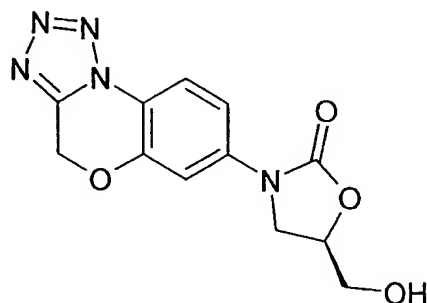
20

fbl. Kristalle

Ausbeute: 1,2 g (96.2% d. Th.)

Beispiel XCI

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



5

Hergestellt analog Bsp. LXXXVII aus 0,1 g (0.323 mmol) der Verbindung aus Bsp. XC, 0,1 ml (0.09 g; 1.044 mmol) tert.Amylalkohol, 0.28 ml (0.04 g; 0.7 mmol) einer 2,6 molaren Butyllithium-Lösung in n-Hexan, 0,06 ml (0.06 g; 0,4 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat und 0,06 ml Essigsäure in 0,5 ml Dimethylacetamid.

10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,25

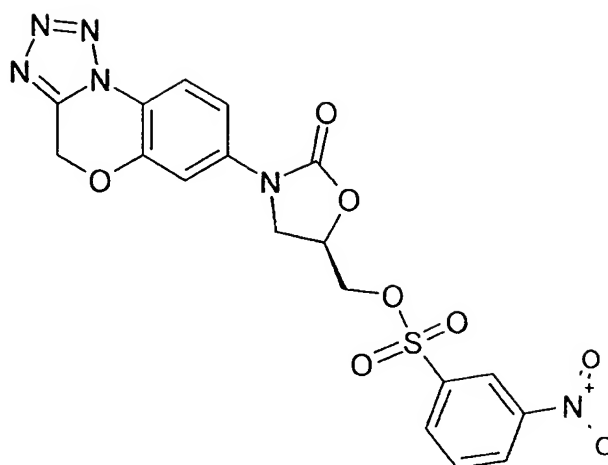
fbl. Festprodukt

Ausbeute: 30 mg (32.1% d. Th.)

Beispiel XCII

15

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-(3-nitrophenylsulfonyloxymethyl)-oxazolidin-2-on



Hergestellt analog Bsp. LXXXVIII aus 100 mg (0.35 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCI, 0,1 ml (0.07 g; 0.69 mmol) Triethylamin und 100 mg (0.43 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid.

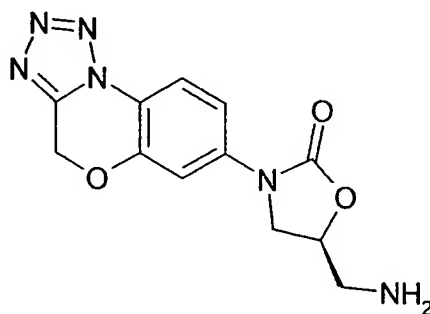
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 3) = 0,48

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 55 mg (33.5% d. Th.)

10 Beispiel XCIII

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Hergestellt analog Bsp. LXXXIX aus 50 mg (0.105 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCII und 0,8 ml (~10.5 mmol) einer gesättigten (ca. 25%-ig), wäßrigen Ammoniaklösung.

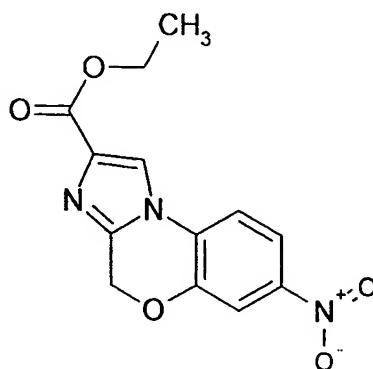
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9 / 1) = 0,15

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 21,3 mg (70.1% d. Th.)

5 Beispiel XCIV

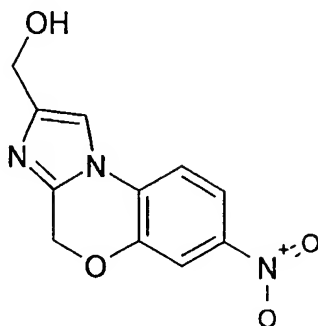
2-Ethoxycarbonyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



- 10 2,7 g (10 mmol) 3-Amino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin werden in 10 ml abs. DMF gelöst, mit 3,03 g (1,95 ml; 10 mmol) Brombenztraubensäureethylester versetzt und 1 h unter Argonatmosphäre auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das DMF abdestilliert (Kugelrohr), der Rückstand mit Wasser/Dichlormethan ausgerührt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt;
- 15 Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1 / 1 bis Essigsäureethylester pur.
 R_f (Essigsäureethylester) = 0,48
 orange Kristalle
 Ausbeute: 0,9 g (22.7% d. Th.)
 Zusätzlich gewinnt man 0,84 g (31.1%) Edukt zurück und aus der wäßrigen Phase ca.
- 20 1 g (37%) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Bsp. IX).

Beispiel XCV

2-Hydroxymethyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



5

235 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Bsp. XCIV werden in 15 ml abs. THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, mit 0,58 ml (0.58 mmol) einer 1 molaren Lösung von Lithiumalanat in THF versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 10 ml Methanol, dampft i.V. alles zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5, R_f = 0,15.

10

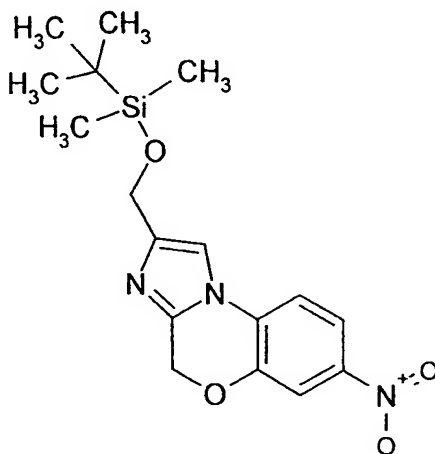
gelbe Kristalle, Fp: 197°C

Ausbeute: 65 mg (45.4% d. Th.)

Beispiel XCVI

15

2-Tert.-butyldimethylsilyloxymethyl-7-nitro-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



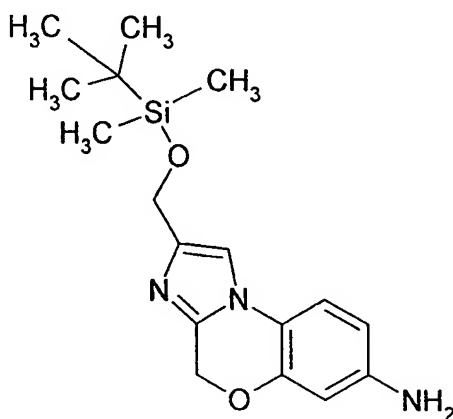
220 mg (0.89 mmol) des Alkohols aus Bsp. XCV werden in 20 ml abs. Dichlormethan vorgelegt, mit 0,16 ml (144,5 mg, 1.33 mmol) 2,6-Lutidin versetzt und auf -50°C abgekühlt. Dann werden 0,22 ml (252 mg, 0.93 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester zugegeben. Man läßt zunächst 30 Minuten bei -50°C, dann 4 h bei RT reagieren. Dann versetzt man mit 5 ml Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat und Filtration wird das Filtrat i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 0.5, R_f = 0,65.

10 gelblicher Schaum

Ausbeute: 297 mg (92.3% d. Th.)

Beispiel XCVII

15 2-Tert.butyldimethylsilyloxymethyl-7-amino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin



293 mg (0.81 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. XCVI werden unter Argonatmosphäre in 20 ml Methanol gelöst, mit 29,3 mg Pd/C-Katalysator (10%-ig) und 511 mg (8.1 mmol) Ammoniumformiat versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit Methanol nach und dampft das Filtrat i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 2. R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,32

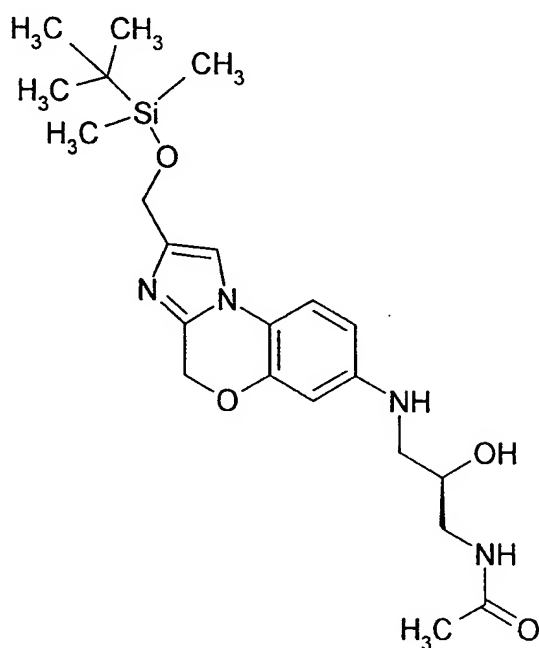
hellbraune Kristalle, Fp: 92 -95°C

Ausbeute: 222 mg (82.6% d. Th.)

Beispiel XCVIII

5

N-(R)-2-Hydroxy-3-{(2-tert.butyldimethylsilyloxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid

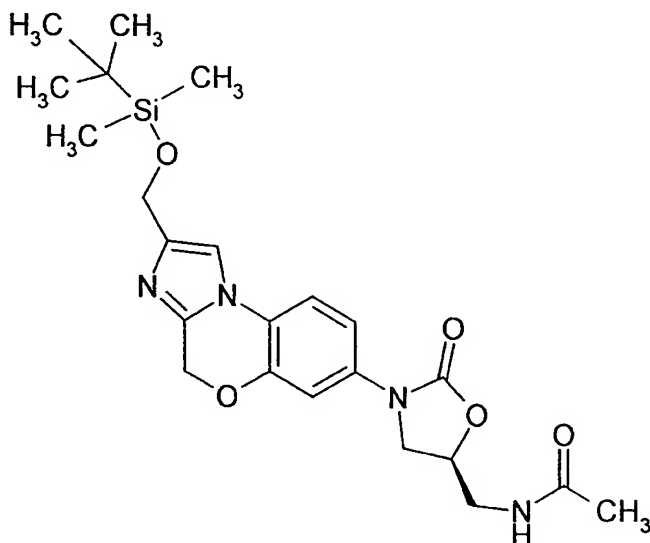


- 10 222 mg (0.67 mmol) des Amins aus Bsp. XCVII werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 80,8 mg (0.7 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 2 g Kieselgel 60 versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Nach 24 h haben sich ca. 30% Edukt umgesetzt. Man gibt noch 1.05 eq. des Oxirans zu und wiederholt die obige Prozedur. Nach weiteren 3 h eluiert man mit Chloroform, engt das Eluat i.V. auf ein kleines Volumen ein und trennt es säulenchromatographisch auf; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3 bis 100 / 6.
- 15 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,44
gelblicher Schaum
Ausbeute: 152,1 mg (51.0% d. Th.)

Zusätzlich werden ca. 100 mg (45%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel IC

- 5 (5S)-3-(2-tert.butyl dimethylsilyloxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

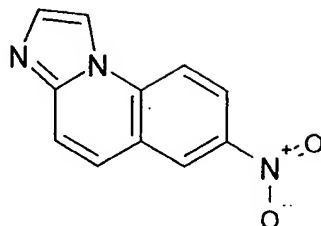


- Unter Argonatmosphäre werden 148 mg (0.33 mmol) der Verbindung aus Bsp.
 10 XCVIII in 5 ml abs. Dioxan vorgelegt, mit 54 mg (0.33 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt (klare Lösung). Man versetzt mit weiteren 54 mg CDI und läßt über Nacht bei Siedetemperatur reagieren. Nach dem Erkalten versetzt man mit 2 ml Wasser und 10 ml Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase noch zweimal mit 5 ml Dichlormethan aus, trocknet die vereinigten organi-
 15 schen Phasen mit Magnesiumsulfat, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 3.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100 / 5) = 0,2

fbl. Schaum

- 20 Ausbeute: 141 mg (90.0% d. Th.)

Beispiel C**7-Nitro-imidazo-[1,2-a]-chinolin**

5

2,2 g (10.55 mmol) 2-Chlor-6-nitrochinolin werden gut mit 1,09 g (15.82 mmol) 1H-1,2,3-Triazol vermischt und unter Argonatmosphäre kurz auf 150°C erhitzt (langsam hochheizen). Nach dem Erkalten rührt man 1 h mit 100 ml Dichlormethan, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat, engt i.V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 1.

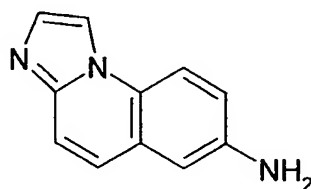
10

R_f (Essigsäureethylester) = 0,15

gelbe Kristalle

Ausbeute. 1,39 g (61.8% d. Th.)

15

Beispiel CI**7-Amino-imidazo-[1,2-a]-chinolin**

20

200 mg (0.94 mmol) der Nitroverbindung aus Bsp. C werden unter Argonatmosphäre in 5 ml Methanol vorgelegt, mit 20 mg Pd/C-Katalysator (10 %ig) und 592 mg (9.4 mmol) Ammoniumformiat versetzt und 25 Minuten in einem 75°C heißen Ölbad erwärmt. Nach dem Erkalten filtriert man den Katalysator ab, wäscht gut mit Metha-

nol nach und engt i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100 / 5.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 10 / 1) = 0,33

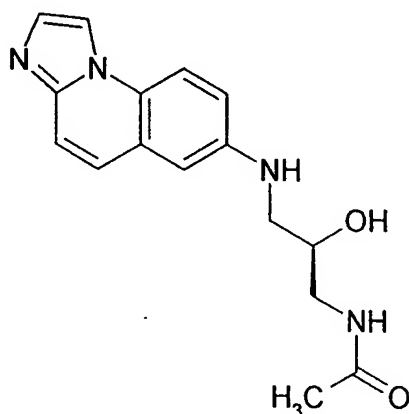
fbl.Schaum, leicht grau

5 Ausbeute: 128,6 mg (74.8% d. Th.)

Beispiel CII

N-(R)-2-Hydroxy-3-{{(imidazo-[1,2-a][1,2-a]-chinolin-7-yl)-amino}-propyl-acetamid

10



128,6 mg (0.7 mmol) des Amins aus Bsp. CI und 81,1 mg (0.7 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 10 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 127 mg (2.11 mmol) Kieselgel 60 zugesetzt, und alles wird nach guter Durchmischung i.V. zur Trockne eingedampft. Nach 24 h wird alles mit 10 ml Dichlormethan eluiert und
15 erneut mit 1 eq. Oxiran versetzt. Die Weiterreaktion auf der festen Phase (analog obiger Prozedur) wird nach 5 h abgebrochen. Das Kieselgel wird mit 20 ml Chloroform eluiert und das Eluat säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel:Dichlormethan/Methanol = 100 / 5 bis 100 / 15.

20 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10 / 2) = 0,42

fbl. Schaum

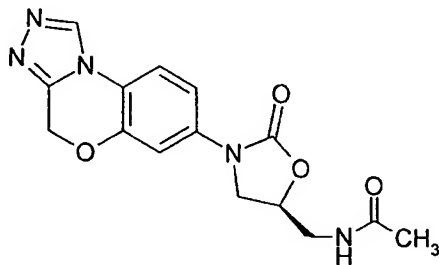
Ausbeute: 74 mg (35.3% d. Th.)

Zusätzlich werden 83 mg (64.5 %) Edukt zurückgewonnen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

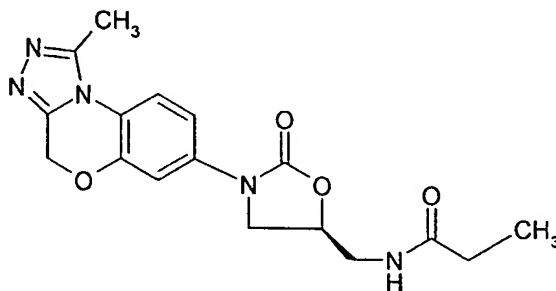
- 5 (5S)-3-(1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- Man löst 130 mg (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIX in 9,5 ml abs. THF, versetzt mit 100 mg Carbonyldiimidazol und erwärmt 3 h in einem 90°C warmen Ölbad. Man dampft i. V. zur Trockne ein, rührt mit Wasser aus und filtriert.
10 fbl. amorphes Produkt; Fp: >250°C (Zers.)
Ausbeute: 34 mg (24,1 % d.Th.)

Beispiel 2

- 15 (5S)-3-(1-Methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-propionylamino-methyl-oxazolidin-2-on



- 20 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 90 mg (0,27 mmol) der Verbindung aus Beispiels XLII und 70 mg (0,41 mmol). Carbonyldiimidazol in 5ml abs. THF über Nacht bei 60°C hergestellt.

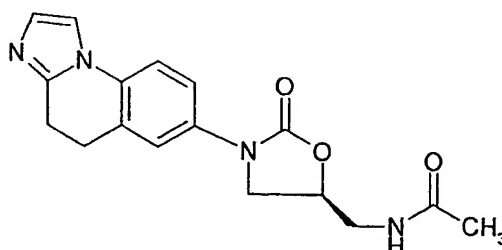
$R_f(\text{Dichlormethan/Methanol} = 9/1) = 0,64$

fb. Schaum

Ausbeute: 9 mg (9,3 % d.Th.)

5 Beispiel 3

(5S)-3-(4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



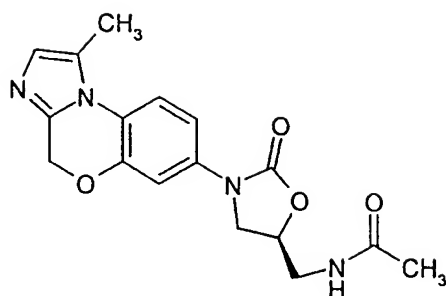
10 307 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel XLIII werden unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 298,3 mg (1,84 mmol) frischem Carbonyldiimidazol versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit dem Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 10/1). Über Nacht wird bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Dichlormethan und Kieselgur versetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel erhält man ein farbloses Festprodukt.

$R_f(\text{Dichlormethan/Methanol} = 10/1) = 0,33$

Ausbeute: 206 mg (61,8 % d.Th.)

20 Beispiel 4

(5S)-3-(1-Methyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-2-on



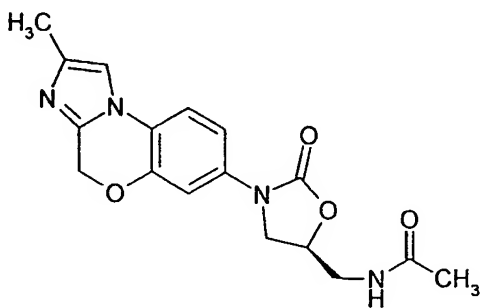
40 mg (0,111 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXIV werden analog der Vorschrift des Beispiels 1 in 1 m abs. THF gelöst, mit 50 mg (0,332 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt und 8 h auf 40°C erwärmt. Man dampft i.V. zur Trockne ein, rührt mit wenig Wasser aus und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,2$.

gelbliches Öl

Ausbeute: 8 mg (18,5 % d.Th.)

Beispiel 5

(5S)-3-(2-Methyl-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 0,3 g (1,388 mol) der Verbindung aus Beispiel XI und 0,24 g 2-Aminopropionaldehyddimethylacetal und analog der Sequenz der Beispiele XII, XIII, XIV und XV hergestellt.

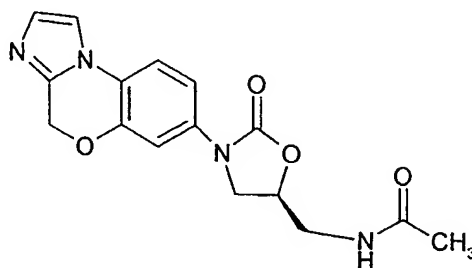
tbl. Kristalle, Fp: 205°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

Beispiel 6

5

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



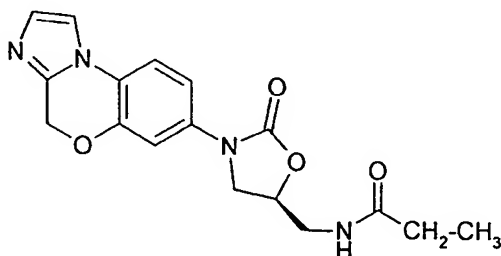
20 mg (0,063 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV und 15 mg (0,095 mmol)
10 Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 2 ml abs. THF gelöst und 3 h erwärmt (Ölbad, 50°C). Man versetzt noch mit einer Spatelspitze CDI und erwärmt erneut. Nach dem Erkalten fällt man das Produkt mit Wasser aus und reinigt es säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); R_f = 0,35
tbl. Kristalle, Fp.: 205°C (Zers.)

15 Ausbeute: 7 mg (33,6 % d.Th.)

Beispiel 7

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

20



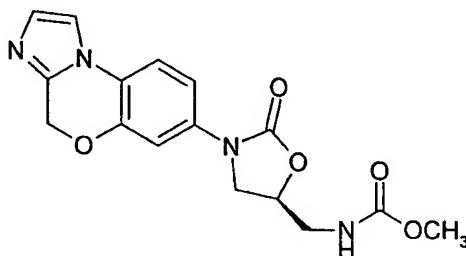
Analog der Vorschrift des Beispiels XV aus 0,2 g (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0,37 g (2 mmol) (S)-Propionylaminomethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

fbl. Kristalle, Fp.: 236°C (Zers.)

5 R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

Beispiel 8

10 (5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxycarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 Analog der Vorschrift der Beispiels XV aus 0,29 g (1,53 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV und 0,2 g (1,53 mmol) (S)-Methoxycarbonylaminoethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

fbl. Kristalle, Fp.: 223°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,6

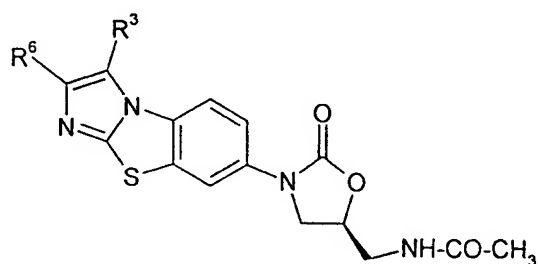
20 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Imidazobenzthiazole (Beispiele 9 - 15)

1 mmol (5S)-3-(2-Aminobenzthiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on (vgl. EP 738 726) in 6 ml Ethanol wird mit 1,5 mmol des entsprechenden Chlor- oder
25 Brom-ketons bzw. -aldehyds (R^6 -CO-CHR³ Cl/Br) versetzt und über Nacht unter

Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und das Produkt durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 20/1) gereinigt.

Tabelle 1:

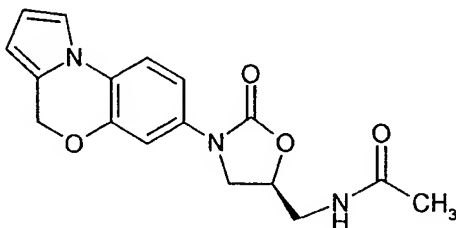
5



| Bsp.-Nr. | R ⁶ | R ³ | Ausbeute | R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 10/1) | MS |
|----------|---|-----------------|----------|---|-----------------------------------|
| 9 | H | H | 16 | 0,38 | 331 (DCI/NH ₃) M+H |
| 10 | C ₆ H ₅ | H | 8 | 0,5 | 407 (DCI/NH ₃) M+H |
| 11 | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | 18 | 0,4 | 403, 425 (ESI) M+H |
| 12 | CH ₃ | H | 7 | 0,4 | 345 (ESI) M+H |
| 13 | CF ₃ | H | 8 | 0,65 | 399 (DCI/NH ₃) M+H |
| 14 | CH ₃ | CH ₃ | 11 | 0,5 | 359 (DCI/NH ₃) M+H |
| 15 | CF ₃ | CH ₃ | 16 | 0,59 | 413 (DCI/NH ₃) M+H |

Beispiel 16

(5S)-3-(4H-Pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

Die Herstellung erfolgt analog Herstellungsbeispiel 1 aus 10 mg (0,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII und 10 mg (0,06 mmol) Carbonyldiimidazol in 0,5 ml abs. THF 6 h bei 40°C. Man engt i. V. ein, nimmt mit wenig Essigester auf, fällt das Produkt mit Wasser aus und filtriert den Niederschlag. Nach dem Trocknen erhält man einen amorphen, farblosen Rückstand.

10

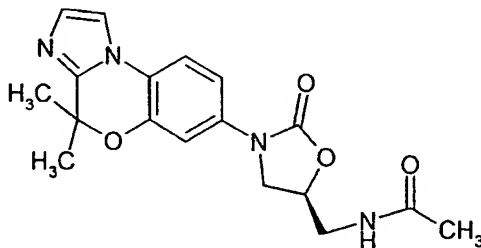
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

Ausbeute: 8 mg (73,7 % d. Th.)

15

Beispiel 17

(5S)-3-(2,2-Dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



20

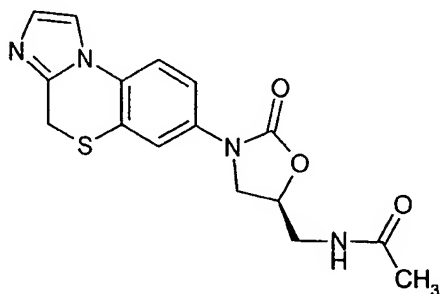
Die Herstellung erfolgt analog dem obigen Beispiel 1 aus 120 mg (0,363 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 90 mg (0,545 mmol) CDI in 5 ml THF über Nacht bei 50°C.

fl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,41

Ausbeute: 86 mg (98,8 %-ig) \cong 65,7 % d. Th.

Beispiel 18

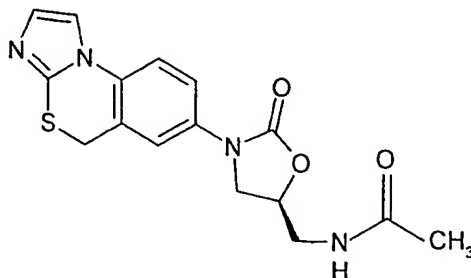
- 5 (5S)-3-(4H-Imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 10 10 mg (0,031 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXXI werden in 2ml abs. THF gelöst, mit 10,19 mg (0,063 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 10/1 als Laufmittel). Nach 3 h wird nur eine geringe Umsetzung festgestellt. Man versetzt mit weiteren 10,19 mg (0,063 mmol) CDI, dampft i. V. das Lösungsmittel ab, löst alles in 2 ml Dioxan und erhitzt über Nacht zum Sieden. Es läßt sich kein Edukt mehr nachweisen. Man engt i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 15 Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32
Ausbeute: 7,2 mg (66,5 % d. Th.)

Beispiel 19

(5S)-3-(5H-Imidazo[1,2-a][3.1]-benzthiazin-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

43 mg (0,14 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LX werden in 5 ml abs. THF und einigen Tropfen abs. DMF gelöst, mit 33 mg (0,2 mmol) CDI versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Es findet kaum eine Umsetzung statt. Man dampft i.V. das THF ab, nimmt mit 2ml DMF auf und erhitzt 2,5 h auf 100°C. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Essigester und dampft i.V. ein. Der Rückstand wird mittels Dünnschichtplatte an Kieselgel getrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/3, $R_f = 0,72$.

10

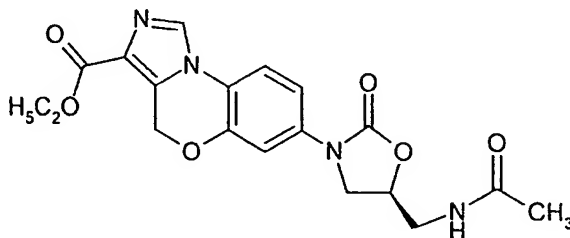
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,52

Ausbeute: 17,3 mg (37,2 % d. Th.)

15

Beispiel 20

(5S)-3-(3-Ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



20

6,2 mg (16,56 μ M) des substituierten Acetamids aus Beispiel XLVI werden in 0,2 ml abs. DMF gelöst, auf 100°C aufgeheizt und mit 4,03 mg (24,84 μ M) CDI in 0,2 ml

DMF versetzt und auf 100°C gehalten. Nach 3 h versetzt man noch mit weiteren 4,03 mg CDI und erhitzt weitere 2 h auf 100°C. Nach dem Eindampfen i. V. trennt man den Rückstand auf einer Dickschichtplatte, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44.

5 Ausbeute: 18 mg (27,1 % d. Th.)

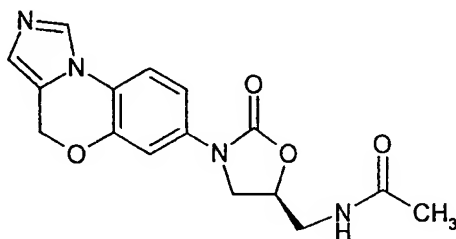
MS (ESI) = 401 (M + H); 423 (M + Na)

Zusätzlich werden 3 mg (48,4 %) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel 21

10

(5S)-3-(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 10,8 mg (35,7 µmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel L und 8,7 mg (53,6 µmol) CDI werden in 0,3 ml abs. DMF gelöst und 1 h bei 100°C gerührt. Dann gibt man weitere 5 mg (30,8 µmol) CDI zu und erhitzt 1 h bei 100°C. Man engt alles i. V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

20 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32

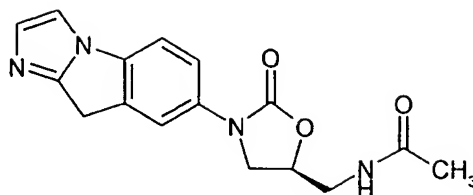
Ausbeute: 4,2 mg (35,8 % d. Th.) und 4,4 mg (40,7 %) Edukt

MS (DCI) = 329 (M + H)

Beispiel 22

25

(5S)-3-(1-imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



60 mg (0,21 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LVII werden in 6 ml
abs. THF gelöst, mit 41 mg (0,25 mmol) CDI versetzt und auf 70°C erhitzt. Nach 1 h
5 gibt man erneut 16 mg (0,1 mmol) CDI zu und läßt weitere 2 h bei 70°C reagieren.
Man dampft alles zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in wenig Dichlor-
methan/Methanol = 4/1 auf und trennt das Gemisch auf einer Dickschichtplatte
(Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1; $R_f = 0,65$).

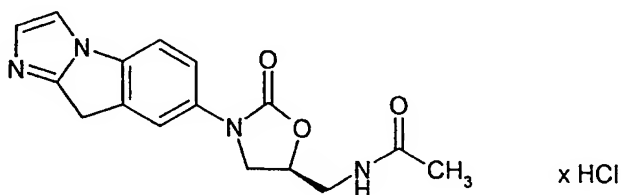
fbl. Schaum

10 Ausbeute: 21 mg (32,1 % d. Th.)

MS (DCI) = 313 (M + H)

Beispiel 23

15 (5S)-3-(Imidazo[1,2-a]indol-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on-
hydrochlorid



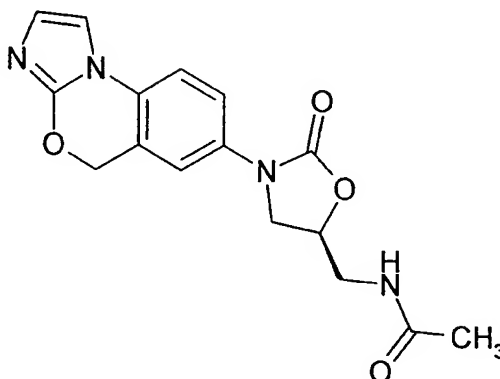
21 mg (67,2 µmol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden in wenig Methanol
20 gelöst, mit Diethylether/Chlorwasserstoff versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft.
Der Rückstand wird mit Diethylether ausgerührt und der Niederschlag filtriert.

fbl. Produkt

Ausbeute: 8 mg (31,1 % d. Th.)

Beispiel 24

(5S)-3-(4H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

18,5 mg (61.2 μ mol) der Verbindung LXX werden in 200 μ l DMF gelöst, auf 80°C erwärmt und mit 14,9 mg (91.8 μ mol) CDI in 100 μ l DMF versetzt. Man läßt alles bei 80°C reagieren. Nach 1,5 h versetzt man mit weiteren 7,4 mg (45.6 μ mol) CDI und erwärmt 4 h auf 100°C. Man engt alles i.V. auf ein kleines Volumen ein und reinigt den Rest mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Methanol.

10

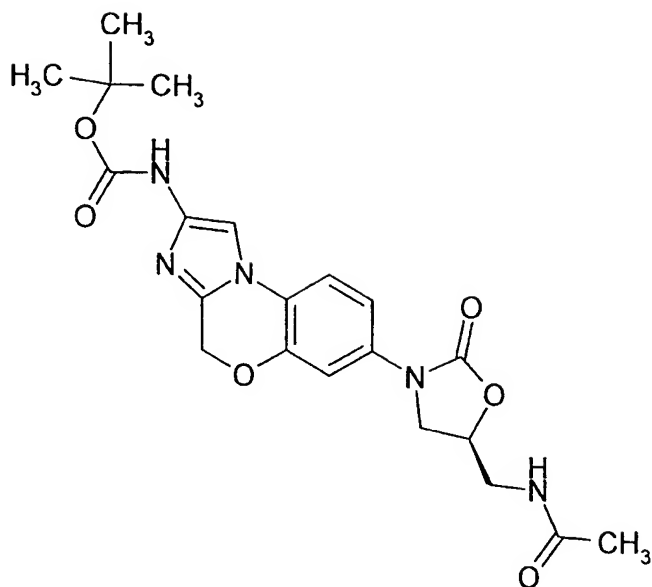
fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

Ausbeute: 9,1 mg (45.3% d. Th.)

15

Beispiel 25

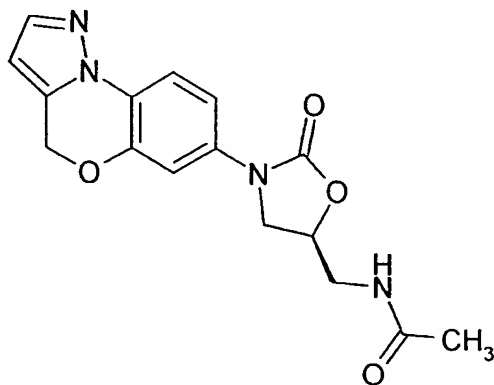
(5S)-3-(2-Tert.butylloxycarbonylamino-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 10 mg (24 μ mol) der Verbindung aus Bsp. LXXIII werden in 0,5 ml abs. THF gelöst, mit 6 mg (35.9 μ mol) CDI versetzt und über Nacht zum Sieden erhitzt. Die
 5 Reinigung erfolgt mittels einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/2, Eluens: Methanol
 fbl. Festprodukt
 Ausbeute: 1,9 mg (17.9 % d. Th.)

10 Beispiel 26

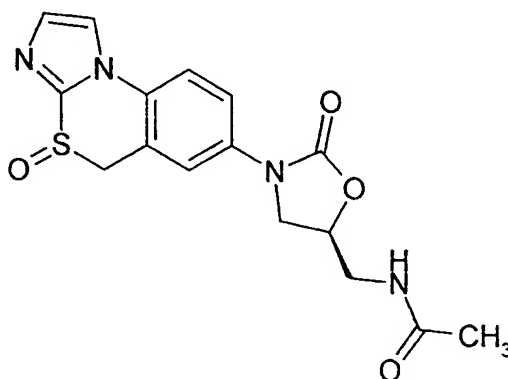
(5S)-3-(4H-Pyrazolo-[1,5-d][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 20 mg (66.15 μ mol) der Verbindung aus Bsp. LXXVII, gelöst in 0,4 ml abs. Dioxan, werden mit 16,09 mg (99.2 μ mol) CDI versetzt und 3 h bei 90°C unter Argonatmosphäre gerührt. Man versetzt mit weiteren 8 mg (49 μ mol) CDI und erhitzt noch 1,5 h auf 90°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, dampft i.V. das Dioxan weitgehend ab und eluiert ausgiebig mit Essigester. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Methanol.
- Man erhält einen farblosen Schaum.
- 10 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,49
Ausbeute: 14,8 mg (68.1% d. Th.)

Beispiel 27

- 15 (5S)-3-(5H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzthiazinoxid-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

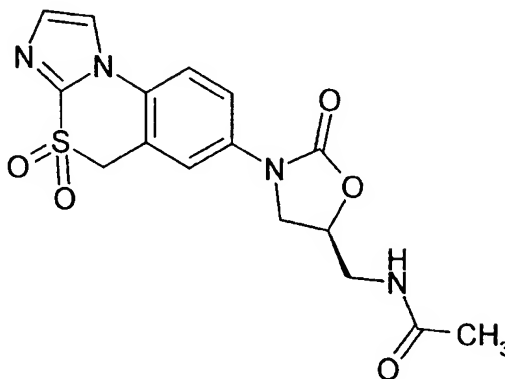


- 5 mg (0.015 mmol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,5 mg (0.01 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man schüttelt mit verdünnter Sodalösung aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und reinigt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Rf = 0,23, Eluens: Methanol.
- fbl. Schaum

Ausbeute: 1,8 mg (34.4% d. Th.)

Beispiel 28

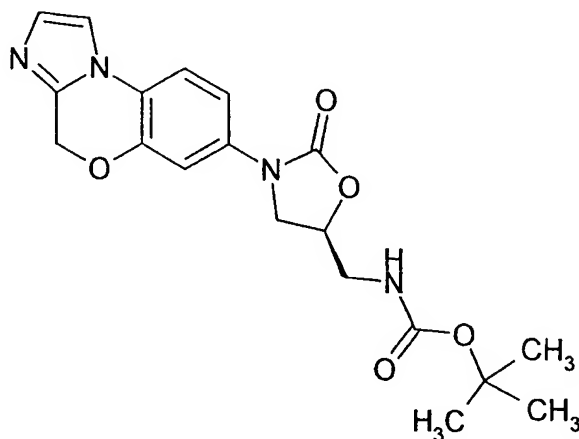
- 5 (5S)-3-(5H-Imidazo-[1,2-a][3,1]-benzthiazindioxid-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



- 20 mg (58 μ mol) der Verbindung aus Bsp. 19 werden in 4 ml Dichlormethan gelöst,
10 mit 33 mg (0.13 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei RT
gerührt. Man wäscht mit verdünnter Sodalösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und
reinholt mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol =
10/1, R_f = 0,48, Eluens: Methanol.
fbl. Schaum
15 Ausbeute: 9,6 mg (43.9% d. Th.)

Beispiel 29

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-tert.butylloxycarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

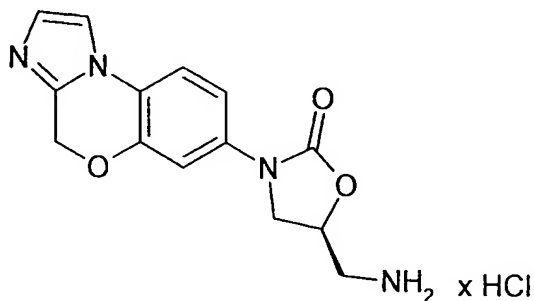
Hergestellt analog Bsp. 8 aus 0,3 g (0.83 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXVIII und 0,2 g (1.25 mmol) CDI.

fbl. Schaum

- 10 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,4
Ausbeute: 310 mg (80.4% d. Th.)

Beispiel 30

- 15 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on-hydrochlorid



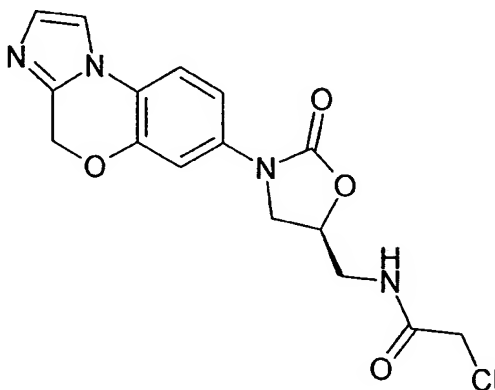
0,31 g (0.8 mmol) der Verbindung aus Bsp. 29 werden 2 h bei RT mit 2 ml 4 N Dioxan x HCl-Lösung gerührt. Der ausgefallene, farblose Niederschlag wird filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Exsikkator über P_4O_{10} getrocknet.

fbl. Kristalle, Fp: > 200°C (Zers.)

5 Ausbeute: 0,25 g (92.2% d. Th.)

Beispiel 31

10 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-chloracetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15 50 mg (0.175 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 21,7 mg (15,3 μ l; 0.19 mmol) Chloracetylchlorid versetzt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu gibt man unter Rühren tropfenweise 38,9 mg (53,3 μ l; 0.38 mmol) Triethylamin. Anschließend läßt man die Temperatur auf RT ansteigen, wäscht mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat dampft man i.V. zur Trockne ein, rührt mit Diethylether aus, filtriert und trocknet im Hochvakuum.

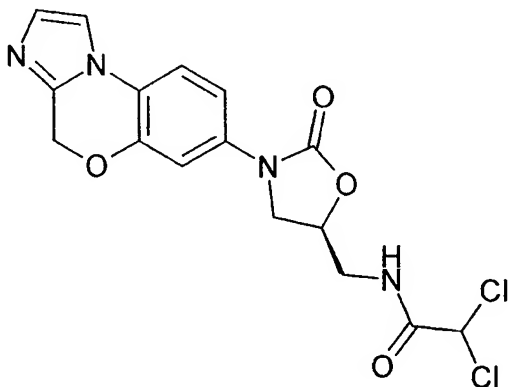
20 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,4

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 33 mg (52.1% d. Th.)

Beispiel 32

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-dichloroacetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 μ mol) der Verbindung aus Bsp. 30 werden mit 1 ml Dichlormethan und 34,5 mg (47,2 μ l; 0.34 mmol) Triethylamin versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und versetzt tropfenweise mit 25,1 mg (17,7 μ l; 0.15 mmol) Dichloroacetylchlorid. Nach Ansteigen der Temperatur auf RT wäscht man mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, dampft i.V. zur Trockne ein, rührt mit Diethylether aus, filtriert und trocknet im Hochvakuum.

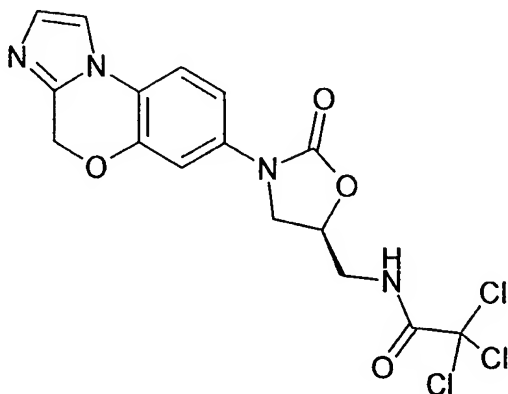
10 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,48

fbl. Festprodukt

15 Ausbeute: 20 mg (32.5% d. Th.)

Beispiel 33

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-trichloracetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.155 mmol) der Verbindung aus Bsp. 30 werden mit 2 ml Dichlormethan und 34,5 mg (47,2 µl; 0.34 mmol) Triethylamin versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und versetzt tropfenweise mit 31 mg (17,7 µl; 0.17 mmol) Trichloracetylchlorid und läßt über Nacht rühren. Nachdem die Temperatur auf RT angestiegen ist, wäscht man mit verdünnter Sodalösung und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, engt das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rest mittels Dickschichtchromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, Eluens: Dichlormethan/Methanol = 7/3

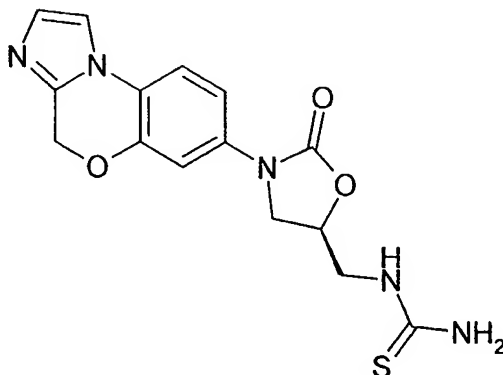
15 Rf (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,51

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 5,8 mg (8.7% d. Th.)

Beispiel 34

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-thiocarbamoylaminomethyl-oxazolidin-2-on



5

2 g (7 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 30 ml Chloroform gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 30 ml Wasser, 2,1 g (21 mmol) Calciumcarbonat und 0,83 ml (1,24 g; 10,48 mmol) Thiophosgen versetzt. Man läßt über Nacht bei RT stark rühren. Dann trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch dreimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden i.V. etwas eingeengt und mit 10 ml einer 2 N methanolischen Ammoniaklösung in 20 ml Methanol versetzt. Nach Reaktion über Nacht wird alles i.V. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch getrennt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,41.

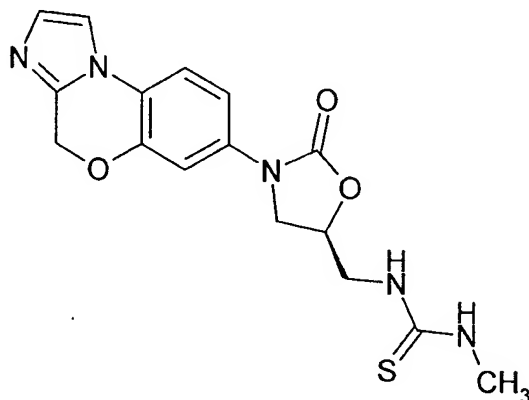
15

fb. Festprodukt

Ausbeute: 0,7 g (29,0% d. Th.)

Beispiel 35

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methylthiocarbamoyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



5

Hergestellt analog Bsp. 34 aus 0,3 g (1.05 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX, 186,3 mg (123,6 µl; 1.57 mmol) Thiophosgen, 314,6 mg (3.14 mmol) Calciumcarbonat und 15 ml einer methanolischen Methylamin-Lösung; Säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel 60 und dem Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3, R_f = 0,5.

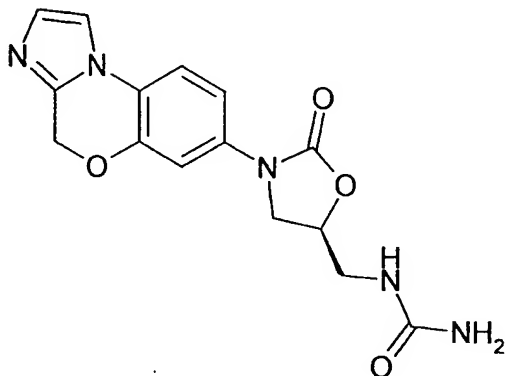
10

fbl. Festprodukt

Ausbeute: 135 mg (35.8% d. Th.)

Beispiel 36

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-carbamoylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX werden in 0,5 ml Wasser vorgelegt, mit 10 mg (0.07 mmol) Kaliumcyanat und 0,07 ml 1 N Salzsäure versetzt und 2 h in einem auf 100°C erhitzten Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der farblose Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

10

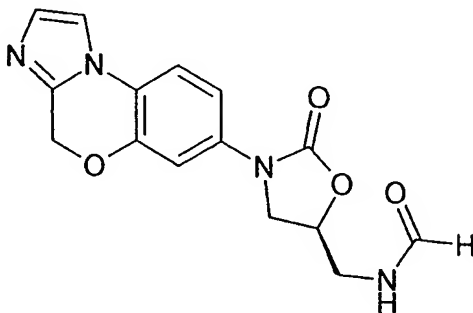
tbl. Kristalle, Fp: 246°C (Zers.)

Ausbeute: 18 mg (77.9% d. Th.)

15

Beispiel 37

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-formylaminomethyl-oxazolidin-2-on



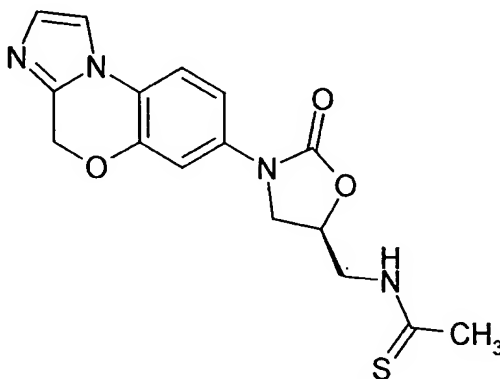
20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 0,5 ml (0,46 g; 6.15 mmol) Ameisensäureethylester werden über Nacht in einem 40°C warmen Ölbad zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen erfolgt eine dünnschichtchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1, $R_f = 0,15$.

5 fbl. Schaum

Ausbeute: 10 mg (37.7% d. Th.)

Beispiel 38

10 (5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-thioacetylaminomethyloxazolidin-2-on



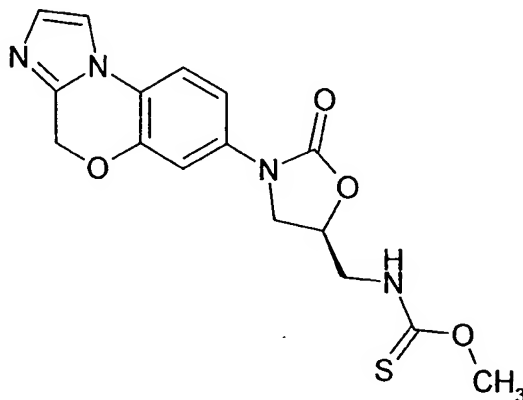
15 20 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Bsp. LXXIX und 50 mg (0.4 mmol) Dithioessigsäureethylester in 0,05 ml Dioxan werden 2 h in einem 60°C heißen Ölbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird alles dünnschichtchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1. Man erhält einen fbl. Schaum.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 4/1) = 0,6

20 Ausbeute: 8 mg (24.8% d. Th.)

Beispiel 39

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

50 mg (0.15 mmol) des Amin-Hydrochlorids aus Bsp. 30 werden unter Argonatmosphäre in 1 ml abs. THF aufgeschlämmt und mit 37,7 mg (1,5 ml; 0.34 mmol) Hünig-Base versetzt. Man gibt unter Rühren 18,8 mg (0.17 mmol) Chlorthiocarbonsäure-O-methylester hinzu und läßt über Nacht reagieren. Nach weiterer Zugabe eines halben Äquivalents des Chlorthiocarbonsäure-O-methylesters und Weiterrühren über 12 h wird alles i.V. zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch gereinigt; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/2. Man erhält ein amorphes, blaßgelbes Festprodukt.

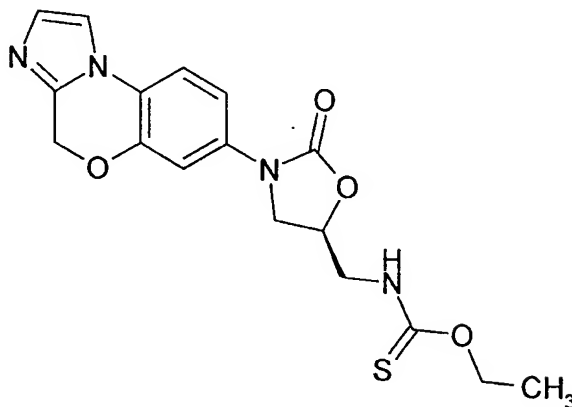
15 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,31

Fp: 161°C

Ausbeute: 25,4 mg (45.5% d. Th.)

Beispiel 40

(5S)-3-(4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-ethoxythiocarbonylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

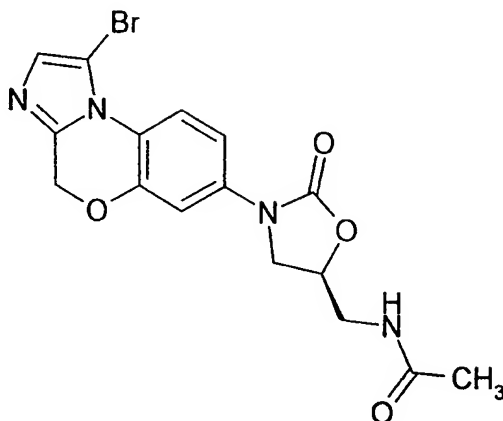
20 mg (62 μ mol) des Amin-Hydrochlorids aus Bsp. 30 werden in 1 ml Methanol aufgeschlämmt, mit 0,12 ml (0.124 mmol) 1 N Natronlauge und 9,78 mg (65.1 μ mol) Dimethylthiolothionocarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird alles zur Trockne eingeeengt und auf Kieselgelplatten aufgetrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,55. Man erhält ein blaßgelbes, amorphes Festprodukt.

10

Ausbeute: 4,6 mg (19.8% d. Th.)

Beispiel 41

(5S)-3-(1-Brom-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

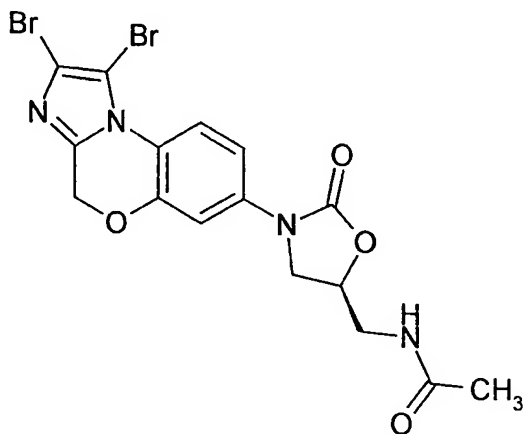


5

Beispiel 42

(5S)-3-(1,2-Dibrom-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

10



50 mg (0.152 mmol) der Verbindung aus Bsp. 6 und 20 mg Brom in 5 ml Dichlormethan werden 3 Tage bei RT gerührt. Nach dem Einengen i.V. zur Trockne erfolgt eine säulenchromatographische Trennung; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlor-

15

methan/Methanol = 100/7. Es werden zwei farblose Produkte gewonnen, mono- und dibromiertes Edukt, Beispiel 41 und Beispiel 42.

Beispiel 41: Rf (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5

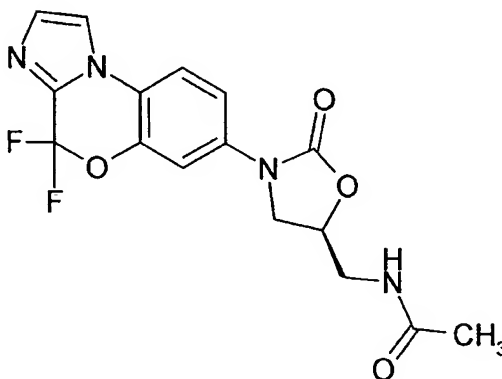
Ausbeute: 5 mg (7.0% d. Th.)

5 Beispiel 42: Rf ((Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,6

Ausbeute: 10 mg (13.1% d. Th.)

Beispiel 43

10 (5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



15 a) Unter Argonatmosphäre werden 35 mg (96 μ mol) der Verbindung aus Bsp. LXXXV in 1 ml THF gelöst, mit 23,4 mg (0.144 mmol) CDI versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man noch einmal 23,4 mg CDI zu und rührt über Nacht bei 50°C. Dann dampft man i.V. zur Trockne ein und trennt den Rest säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7, Rf = 0,4.

20 fbl. Festprodukt

Ausbeute: 4 mg (11.4% d. Th.)

b) 50 mg (0.155 mmol) des Amins aus Bsp.LXXXIX werden in 1 ml DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0.03 ml (25 mg; 0.25 mmol) Triethylamin

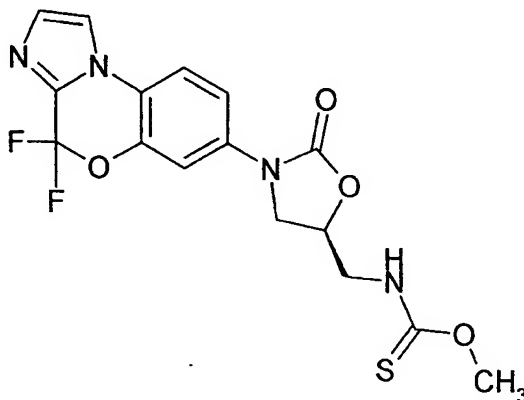
und 0.02 ml (22,2 mg; 0.22 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man läßt 1 h bei RT nachrühren, dampft i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (s.o.).

Ausbeute: 18 mg (31.8% d. Th.)

5

Beispiel 44

(5S)-3-(4,4-Difluor-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonylaminomethyl-oxazolidin-2-on



10

50 mg (0.155 mmol) des Amins aus Bsp. LXXXIX werden in 2 ml Methanol gelöst, mit 0,07 ml Hünig-Base und 37,9 mg (0.31 mmol) Dimethylthiolothionocarbonat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1, R_f = 0,57

15

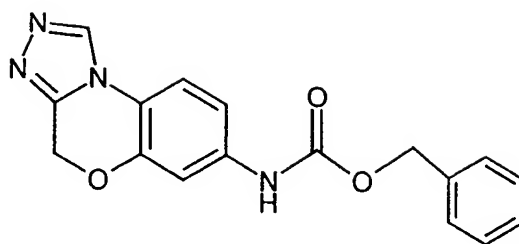
fbl. Festprodukt

Ausbeute: 15 mg (24.4% d. Th.)

20

Beispiel 45

7-Benzoyloxycarbonylamino-4H-1,2,4-triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin



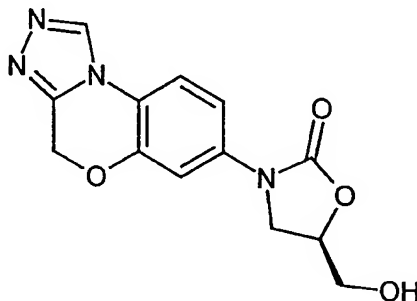
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVI aus 0,28 g (1,49 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII, 0,3 g (1,785 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und
 5 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung in 2,1 ml Dioxan;
 fbl. Festprodukt

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9 / 1) = 0,7

Ausbeute: 0,4 g (83,3 % d. Th.)

10 Beispiel 46

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-5-yl)-5-hydromethyl-oxazolidin-2-on



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVII aus 0,4 g (1,235 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 45), 0,35 g (4 mmol) tert.-Amylalkohol, 0,17 g (2,655 mmol) einer 2,5 molaren Butyllithium-Lösung in n-Hexan, 0,22 g (1,543 mmol) (R)-(-)-Glycidylbutyrat und 0,24 g (4,076 mmol) Essigsäure in 1,9 ml Dimethylacetamid;

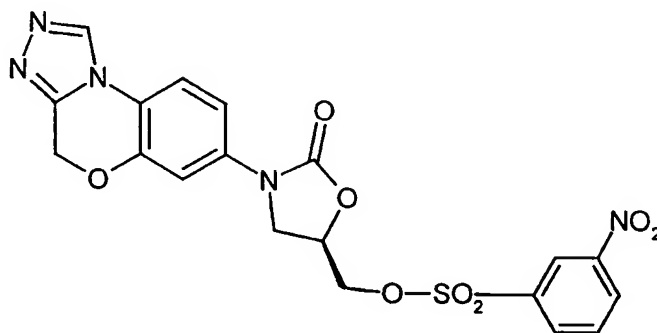
20 fbl. Festprodukt

R_f (Dichlormethan / Methanol = 9 / 1) = 0,6

Ausbeute: 70 mg (19,7 % d. Th.)

Beispiel 47

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl-5-(3-nitrophenylsulfonyl)-oxymethyl-oxazolidin-2-on



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXVIII aus 85 mg (0,295 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 46), 59,7 mg, (0,59 mmol) Triethylamin und 98 mg (0,442 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid in 2 ml Dichlormethan;

fb. Festprodukt (roh)

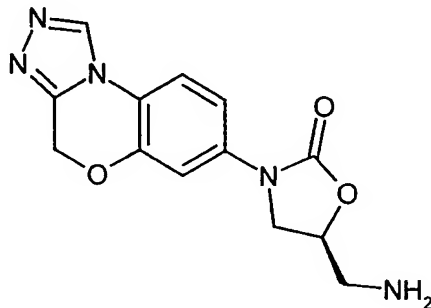
R_f (Dichlormethan / Methanol = 10 / 7) = 0,4

Ausbeute: 75 mg (53,7 % d. Th.)

15

Beispiel 48

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on



20

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel LXXXIX aus 75 mg (0,158 mmol) der obigen Verbindung (Beispiel 47) und 1,2 ml gesättigter Ammoniaklösung im wenig Isopropanol;

5 fbl. Festprodukt (roh)

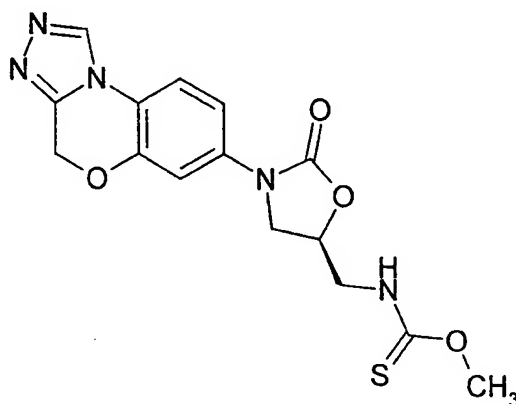
4-(Dichlormethan/Methanol = 4 / 1) = 0,47

Ausbeute: ~ quantitativ

Beispiel 49

10

(5S)-3-(4H-1,2,4-Triazolo-[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-methoxythiocarbonyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Hergestellt analog Bsp. 44 aus 40 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48, 0,06 ml (0,04 g; 0.35 mmol) Hünig-Base und 30 mg (0.28 mmol) Dimethylthiothionocarbonat.

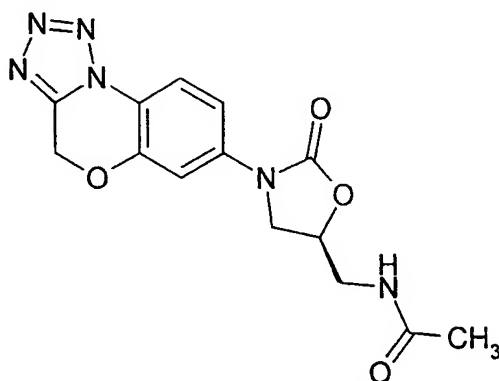
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,55

20 blaßgelbes Festprodukt

Ausbeute: 10 mg (19.9% d. Th.)

Beispiel 50

(5S)-3-(4H-Tetrazolo-[5,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



5

Hergestellt analog Bsp. 43 b aus 10 mg (35 μ mol) des Amins aus Bsp. XCIII, 5 mg (50 μ mol) Essigsäureanhydrid und 0,01 ml (5,6 mg; 56 μ mol) Triethylamin.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,24

fbf. Festprodukt

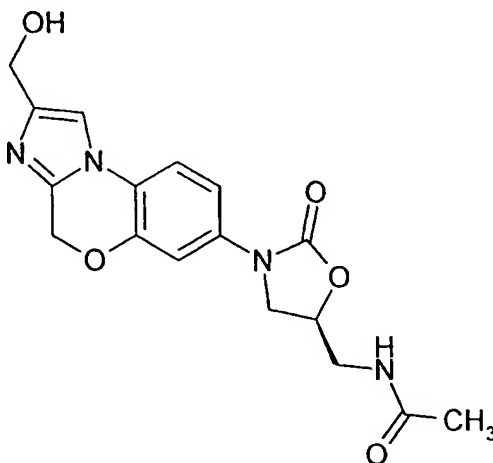
10

Ausbeute: 2,8 mg (24.4% d. Th.)

Beispiel 51

(5S)-3-(2-Hydroxymethyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on

15



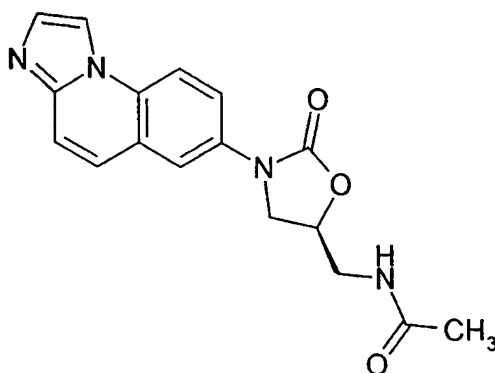
56 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Bsp. IC werden unter Argonatmosphäre in 9 ml abs. THF aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und mit 113,1 µl einer 1,1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in abs. THF (0.12 mmol) versetzt. Nach 3 h Rühren bei 0°C gibt man 3 ml einer 10%-igen Zitronensäure zu und trennt alles
5 mittels Säulenchromatographie; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1, R_f = 0,48.

fbl., amorphe Substanz, Fp: > 300°C (Zers.)

Ausbeute: 26,2 mg (61.7% d. Th.)

10 Beispiel 52

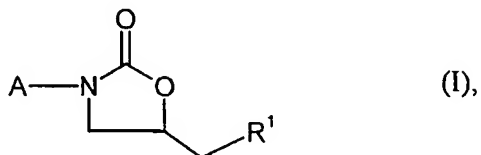
(5S)-3-(Imidazo-[1,2-a]-chinolin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15 Unter Argonatmosphäre werden 70 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Bsp. CII in 2 ml abs. Dichlormethan vorgelegt, mit 38,2 mg (0.23 mmol) CDI versetzt und zum Sieden erhitzt. Sobald die Reaktionslösung klar ist, versetzt man erneut mit 38,2 mg CDI und erwärmt weitere 5 h zum Sieden. Nach dem Erkalten nimmt man in 10 ml
20 Dichlormethan auf, schüttelt zweimal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch; Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1. R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/2) = 0,29
beiges, amorphes Produkt, Fp: 208°C
Ausbeute: 55,8 mg (71.4% d. Th.)

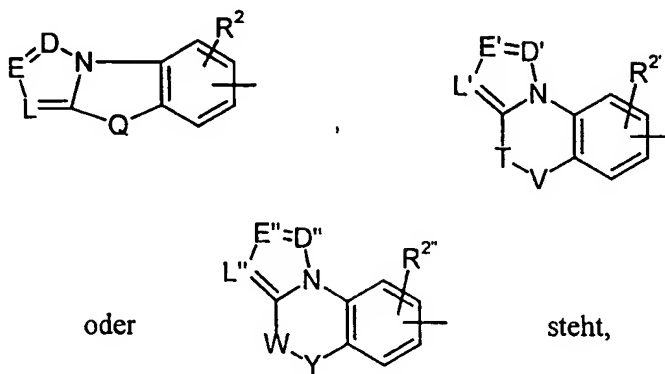
Patentansprüche

1. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für Reste der Formeln



worin

R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

worin

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlen-

stoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

5

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

15

worin

R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder

20

25

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder

30

R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

worin

5

10

R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

15

R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

20

oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

worin

25

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

5

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ oder $-CM-NR^{14}R^{15}$ bedeuten,

worin

10

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

15

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

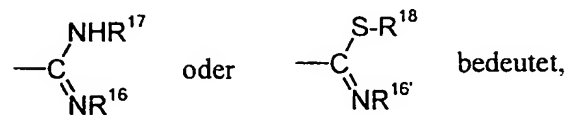
oder

25

R^9 Wasserstoff bedeutet

und

R^{10} einen Rest der Formel



worin

30

5 R¹⁶ und R^{16'} gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
atomen oder Benzyl bedeuten,

10 R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder
Benzyl bedeuten,

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder
einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

15 worin

20 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ sub-
stituiert ist,

worin

25 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6
bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

30

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

5

R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

15

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

oder

20

R²³ Wasserstoff bedeutet

und

25

R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,

worin

30

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

5 R^{23} und R^{24} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH enthalten kann,

10 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , SO, C=O oder $CR^{29}R^{30}$ bedeutet,

worin

15 R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

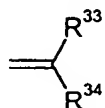
T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

20 worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
25 atomen oder Benzyloxy bedeuten,

oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln =O, =S,



oder $=N-R^{35}$ bilden;

30

worin

5

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

10

R^{33} und R^{34} gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,

15

und

R^{35} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO₂ bedeutet,

25

W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

30

R^{36} die oben angegebene Bedeutung von R^{35} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

5

oder

R^{37} Wasserstoff bedeutet

10

und

R^{38} einen Rest der Formel $-OR^{39}$ bedeutet,

worin

15

R^{39} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

20

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

25

R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

30

R^{40} Wasserstoff bedeutet

und

R^{41} Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

oder

W und Y gemeinsam für die Gruppe -CH=CH- stehen,

10 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

worin

15 R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet,

20

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

oder

25 R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{45} einen Rest der Formel

30 $\text{---}\overset{\overset{Z}{\parallel}}{\text{C}}\text{---}R^{46}$ oder $\text{---}P(O)(OR^{47})(OR^{48})$ bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5

R⁴⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20

oder

25

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/ oder O substituiert ist,

30

oder

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

worin

5 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

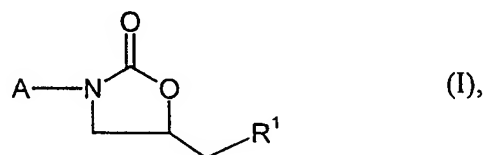
10

R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

und deren Salze und N-Oxide.

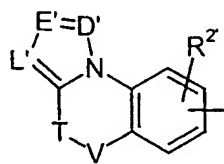
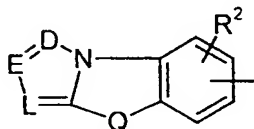
2. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)

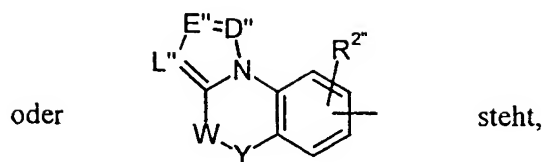


20

in welcher

A für Reste der Formeln





worin

5 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

10 worin

15 R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,

worin

20 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

worin

- 5
10
15
20
25
30
- R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
- R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,
worin
- R^7 Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- R^8 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyc-

lus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

oder

5

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

10

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ oder $-CM-NR^{14}R^{15}$ bedeuten,

20

worin

25

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

30

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

5

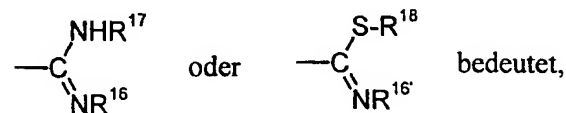
oder

R^9 Wasserstoff bedeutet

und

10

R^{10} einen Rest der Formel



worin

15

R^{16} und $R^{16'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

25

L , L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^{19} bedeuten,

worin

30

5 R^{19} Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^{20}$ sub-
stituiert ist,

worin

10 R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Al-
kyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6
bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

15 R^{19} Reste der Formeln $-OR^{21}$, $-COR^{22}$ oder $-NR^{23}R^{24}$ be-
deutet,

worin

20 R^{21} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffato-
men, Benzyl oder geradkettiges oder verzweig-
tes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,

25 R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat und
mit dieser gleich oder verschieden ist,

30 R^{23} und R^{24} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und
 R^5 haben und mit diesen gleich oder verschieden
sind,

oder

R^{23} Wasserstoff bedeutet

5

und

R^{24} Cyano oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$
oder $-\text{CS}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ bedeutet,

10

worin

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden
sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

15

oder

R^{23} und R^{24} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen
5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus
bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus
der Reihe S, O oder einen Rest der Formel $-\text{NH}$
enthalten kann,

20

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln
 SO_2 , SO , $\text{C}=\text{O}$ oder $\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$ bedeutet,

25

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
Halogen bedeuten,

30

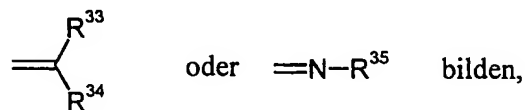
T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

10 oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$, $=S$,



15 worin

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

oder

25 R^{33} und R^{34} gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,

und

R^{35} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO₂ bedeutet,

10 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,

worin

15 R^{36} die oben angegebene Bedeutung von R^{35} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

oder

R^{37} Wasserstoff bedeutet

25

und

R^{38} einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,

worin

30

- R^{39} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- 5 Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,
- worin
- 10 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 15 R^{40} Wasserstoff bedeutet
- und
- 20 R^{41} Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,
- 25 worin
- R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30 R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

10 $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---R}^{46}$ oder $\text{---P(O)(OR}^{47}\text{)(OR}^{48}\text{)}$ bedeutet,

worin

15 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
20 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

25

oder

30

5 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/ oder O substituiert ist,

10 oder

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

 worin

15 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

20 R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

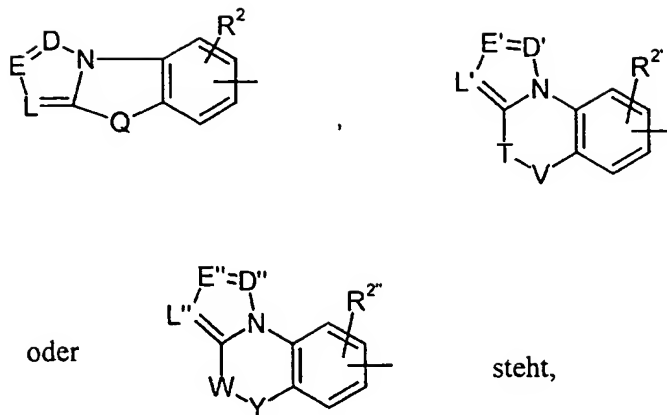
25 und deren Salze und N-Oxide.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,

 in welcher

30

A für Reste der Formeln



worin

5 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

10

worin

15

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

20

worin

R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
5 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

oder

10 R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

15 R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

20 R^8 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

25

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

5

worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

10

L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

15

worin

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

20

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

25

oder

30

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

5

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

15

oder

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidiny- oder Morpholiny- ring bilden,

20

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

25

worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

30

T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$ oder $=S$ bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,

15 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder
Reste der Formel $C=O$, $C=S$, SO , SO_2 , NR^{36} oder $CR^{37}R^{38}$ bedeutet,

worin

20

R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

30

worin

R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

oder

W und Y gemeinsam wahlweise für die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ stehen,

10

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-\text{OR}^{42}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{43}$ oder $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ steht,

worin

15

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

20

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

oder

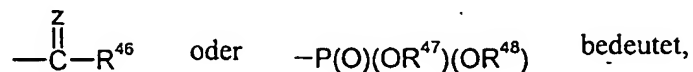
25

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{45} einen Rest der Formel

30



worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

5

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder

10

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

15

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

25

oder

30

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

5 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

10 R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Salze und N-Oxide.

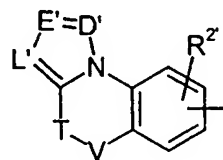
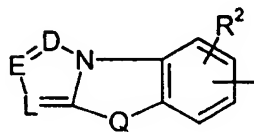
15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,

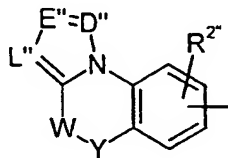
in welcher

20

A für Reste der Formeln



oder



steht,

worin

R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5

D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

worin

10

R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

15

worin

20

R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,

25

R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

5 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

15 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,

worin

25 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
Phenyl bedeutet,

30 L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

5

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

10

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

15

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

20

worin

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

30

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , $\text{C}=\text{O}$ oder $\text{CR}^{29}\text{R}^{30}$ bedeutet,
- 5 worin
- R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
- 10 T einen Rest der Formel $-\text{CR}^{31}\text{R}^{32}$ bedeutet,
- worin
- 15 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 20 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=\text{O}$ oder $=\text{S}$ bilden,
- V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,
- 25 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder
- Reste der Formel $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, SO , SO_2 , $-\text{NR}^{36}$ oder $-\text{CR}^{37}\text{R}^{38}$ bedeutet,
- 30 worin

R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

10 Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

15 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

20 W und Y gemeinsam wahlweise für die Gruppe $-CH=CH-$ stehen,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

worin

25

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

10
$$\begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^{46} \end{array}$$
 bedeutet,
worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15 und

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder
20 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei
25 die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

30 oder

5 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

10 oder

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

 worin

15 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

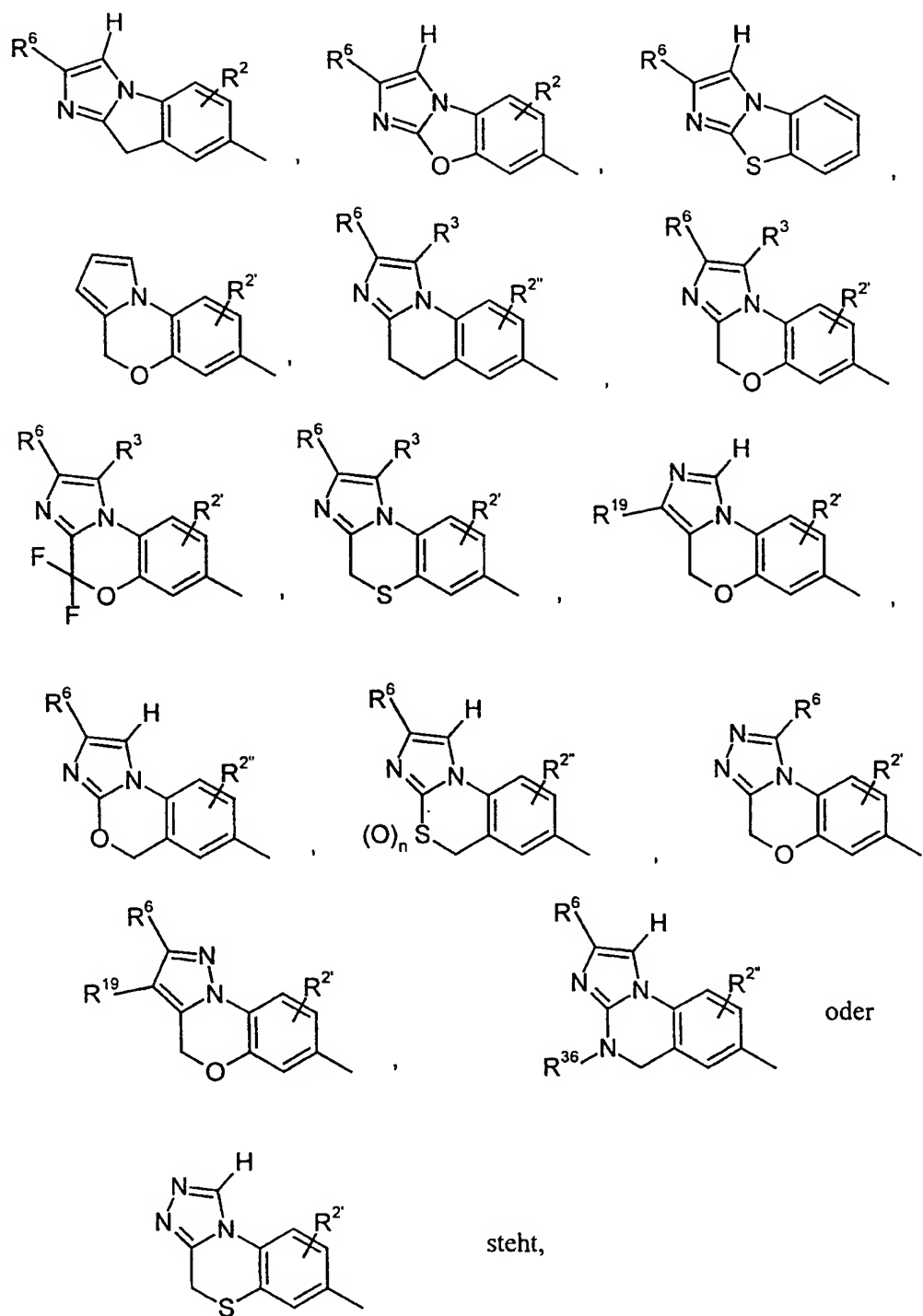
20

und deren Salze und N-Oxide.

25 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

A für Reste der Formeln



5

worin

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

5 R^3 und R^{19} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,

10 R^6 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^{36} Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

15

R^1 für einen Rest der Formel $-NH-R^{45}$ steht,

worin

20

R^{45} einen Rest der Formel



worin

25

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

30

R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

5

worin

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

und deren Salze.

6. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



20

in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

25



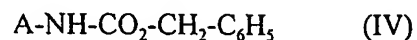
in welcher

30

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat;

überführt,

5 in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

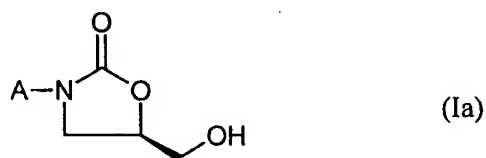
10

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

15

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



20

in welcher

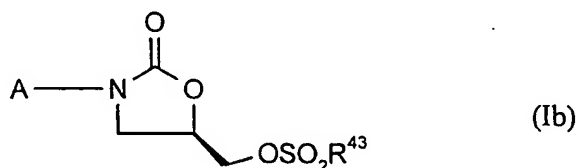
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

25

und/oder

[B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



5

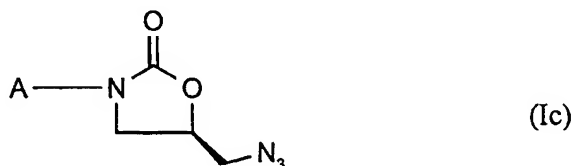
in welcher

A und R⁴³ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

10

überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



15

in welcher

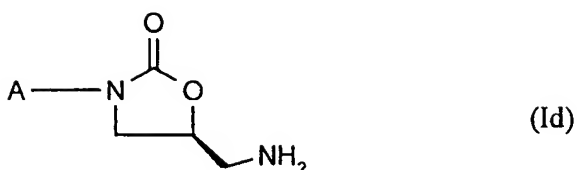
A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

20

herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃-P oder Ph₃P, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

25



in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

5

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)

10



in welcher

15

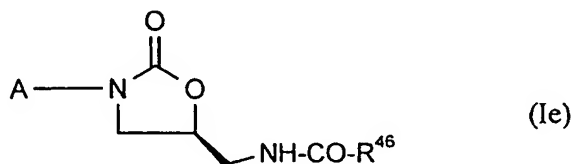
R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁴⁸ steht,

20

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



25

in welcher

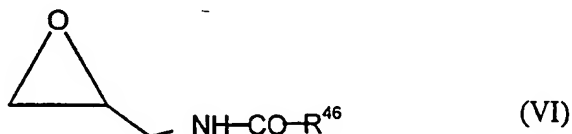
A und R^{46} die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 oder

[C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{46}$

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

15 R^{46} die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umgesetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,

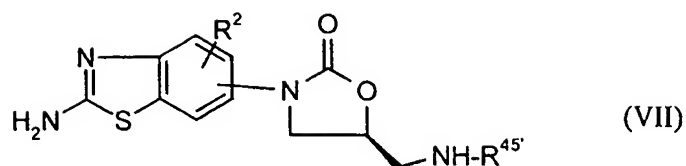
20

oder

[D] im Fall der Imidazobenzthiazole

25

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

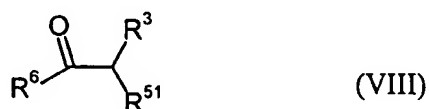
5

und

$R^{45'}$ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung von R^{45} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

15

R^3 und R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

und

20

R^{51} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,

und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure anschließt

25

und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D498/04 A61K31/535 A61K31/44 A61K31/425 A61K31/54
A61K31/415 C07D471/04 C07D513/04 C07D487/04 C07F7/18
A61K31/695 //(C07D498/04,265:00,257:00),(C07D498/04,265:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29 May 1997 see claims 1,9 ----- | 1,7 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 1999

Date of mailing of the international search report

01/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .tional Application No

PCT/EP 99/00518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 235:00), (C07D498/04, 265:00, 249:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00),
(C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D498/04, 265:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| | | |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 1999

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00518

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|------------------------------|--------------------------|
| WO 9719089 A | 29-05-1997 | AU 7665196 A EP 0874852 A | 11-06-1997 04-11-1998 |
| ----- | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D498/04 A61K31/535 A61K31/44 A61K31/425 A61K31/54
A61K31/415 C07D471/04 C07D513/04 C07D487/04 C07F7/18
A61K31/695 //(C07D498/04,265:00,257:00),(C07D498/04,265:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29. Mai 1997 siehe Ansprüche 1,9 ----- | 1,7 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 235:00), (C07D498/04, 265:00, 249:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00),
(C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D498/04, 265:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| | | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intr. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00518

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9719089 A | 29-05-1997 | AU 7665196 A | 11-06-1997 |
| | | EP 0874852 A | 04-11-1998 |
| <hr/> | | | |